

**Réactions de fixation du complément utilisant les
Antigènes tréponémiques totaux (souche REITER,
type Pallignost) et les extraits protéiques de
Tréponème de REITER (type A. T. P. S.).**

(Etude comparée avec les résultats des réactions aux
antigènes cardiolipidiques et avec ceux du test
d'immobilisation de Nelson-Mayer)

Travail du Laboratoire de Sérologie de l'Hôpital Militaire Des Genettes
(Professeur Agrégé F. BENAZET)
et du Laboratoire d'Hygiène de la Faculté de Médecine
(Professeur R. SOHIER)

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 21 DÉCEMBRE 1955

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

par

LARTIGAU Georges

Diplômé de Sérologie

Diplômé de Parasitologie médicale et technique

Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire

Né le 11 Mai 1929 à HUSSEIN-DEY (Alger)



IMPRIMERIE DES BEAUX-ARTS
CAMILLE ANNEQUIN, 19, RUE ROUX-SOIGNAT, LYON

1955

RÉACTIONS DE FIXATION DU COMPLÉMENT UTILISANT
LES ANTIGÈNES TRÉPONÉMIQUES TOTAUX
(souche Reiter type Pallignost)
ET LES EXTRAITS PROTÉIQUES DE TRÉPONÈME DE REITER
(type A.T.P.S.)

(Etude comparée avec les résultats des réactions aux antigènes
cardiolipidiques et avec ceux du test d'immobilisation
de Nelson-Mayer)

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Doyen Honoraire.....	MM. J. LEPINE
Doyen	H. HERMANN
Assesseur	J. GATE

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. NICOLAS, COLLET, CLUZET, BERARD, GUIART, PIERY, CADE, FATEL, LEPINE, SAVY, TRILLAT, LERICHE, MOURIQUAND, MAZEL, LEULIER, GARIN

PROFESSEURS

Clinique médicale A.....	MM. FROMENT
Clinique médicale B.....	P. RAVAUULT
Clinique chirurgicale A.....	SANTY
Clinique chirurgicale B.....	WERTHEIMER
Clinique ophtalmologique.....	BONNET
Clinique urologique.....	CIBERT
Clinique et prophylaxie de la tuberculose.....	DUFOUT
Clinique dermatologique et syphilligraphique.....	GATE
Clinique neuro-psychiatrique et Hygiène mentale.....	DECHAUME
Clinique des maladies infectieuses et bactériologie.....	SEDALLIAN
Clinique de chirurgie orthopédique et chirurgie infantile.....	GUILLEMINET
Clinique gynécologique.....	POLLOSSON
Clinique obstétricale.....	PIGEAUD
Clinique stomatologique.....	DUCLOS
Clinique médicale infantile et Hygiène premier âge.....	BERNHEIM
Clinique oto-rhino-laryngologie.....	MAYOUX
Physiologie.....	HERMANN
Anatomie pathologique.....	J.-F. MARTIN
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie.....	PONTHUS dét. à Beyrouth
Thérapeutique chirurgicale et chirurgie opératoire.....	ROCHET
Chimie organique et Toxicologie.....	CHAMBON
Pathologie générale et expérimentale.....	JOSSEFAND
Hydrologie thérapeutique, Climatologie et Ecologie sociale.....	DELORE
Anatomie.....	GABRIELLE
Pathologie interne.....	CROIZAT
Chimie biologique et médicale.....	ENSELME
Pathologie chirurgicale.....	MALLET-GUY
Histologie.....	NOEL
Pharmacie galénique et matière médicale.....	REVOL
Médecine du Travail.....	BOURRET
Thérapeutique.....	LEVRA
Hygiène et Action sanitaire et sociale.....	SOHIER
Biologie médicale et pharmacodynamie.....	JOURDAN
Botanique et cryptogamie.....	NETIEN
Propédeutique chirurgicale.....	BERTRAND
Chimie analytique pharmaceutique.....	BADINAND
Pharmacie et Pharmacologie.....	DREYON
Médecine légale et déontologie.....	ROCHE
Parasitologie et Pathologie exotique.....	X...

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Obstétrique.....	MM. BANSSILLON
Physique biologique.....	BERGER

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS

Parasitologie.....	MM. ROMAN	Ph. galén. et mat. méd.....	MM. DORCHE
Parasitologie.....	COUDERT	Anatomie.....	DUROUX
Physiologie.....	J.-F. CIER	Pharm. et pharmacolog.....	A. CIER
Physiologie.....	CHATONNET	Hygiène.....	BENAZET
Chimie biol. et médic.....	R. CREYSSSEL	Anatomie pathologique.....	FEROLDI
Bactériologie.....	A. BERTOYE	Chim. organ. et toxicol.....	PERROT

AGRÉGÉS EN EXERCICE

Pathologie médicale.....	MM. GALY	Ophtalmologie.....	MM. PAUFIQUE
Pathologie médicale.....	GONIN	Obstétrique.....	MAGNIN
Pathologie médicale.....	GUINET	Obstétrique.....	J. MATHIEU
Pathologie médicale.....	PONT	Obstétrique.....	BURTHIAULT
Pathologie médicale.....	VIGNON	Oto-rhino-laryngologie.....	GIGNOUX
Pathologie médicale.....	REVOL	Dermato-vénérologie.....	THIERS
Pathologie médicale.....	TRAEGER	Urologie.....	PERRIN
Pathologie chirurgicale.....	MANSUY	Neuro-chirurgie.....	LECUIRE
Pathologie chirurgicale.....	DARGENT	Orthopédie.....	J. MARION
Pathologie chirurgicale.....	GUILLET	Stomatologie.....	FREIDEL
Pathologie chirurgicale.....	P. MARION	Electro-radiologie.....	PAPILLON
Pathologie chirurgicale.....	MICHAUD	Pédiatrie et puériculture.....	FRANÇOIS
Pathologie chirurgicale.....	JAUBERT de BEAUJEU	Thérapeutique.....	BRETTE
Pathologie chirurgicale.....	SAUTOT	Maladies infectieuses.....	MONNET

CHARGÉ DES FONCTIONS D'AGRÉGÉ

Médecine légale.....	M. COLIN
----------------------	----------

CHARGÉS DES FONCTIONS DE MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS

Histologie.....	MM. L. DUMONT
Physique biologique.....	MORET

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. SOHIER, Président ; GATÉ, THIERS, BÉNAZET, Assesseurs.

La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

**Réactions de fixation du complément utilisant les
Antigènes tréponémiques totaux (souche REITER,
type Pällignost) et les extraits protéiques de
Tréponème de REITER (type A. T. P. S.).**

(Etude comparée avec les résultats des réactions aux
antigènes cardiolipidiques et avec ceux du test
d'immobilisation de Nelson-Mayer)

Travail du Laboratoire de Sérologie de l'Hôpital Militaire Des Genettes
(Professeur Agrégé F. BENAZET)
et du Laboratoire d'Hygiène de la Faculté de Médecine
(Professeur R. SOHIER)

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 21 DÉCEMBRE 1955

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

par

LARTIGAU Georges

Diplômé de Sérologie

Diplômé de Parasitologie médicale et technique

Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire

Né le 11 Mai 1929 à HUSSEIN-DEY (Alger)



IMPRIMERIE DES BEAUX-ARTS
CAMILLE ANNEQUIN, 19, RUE ROUX-SOIGNAT, LYON

1955



A LA MEMOIRE DE MON GRAND-PERE

A MA GRAND'MERE ET A MES GRANDS-PARENTS

A MES PARENTS

Qu'ils trouvent ici un témoignage de mon amour filial
et de ma reconnaissance.

A MA FEMME ET A MON FILS

A MON FRERE

A MES BEAUX-PARENTS

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR R. SOHIER

Professeur agrégé du Val-de-Grâce

Professeur d'Hygiène à la Faculté de Médecine de Lyon

Membre Correspondant de l'Académie de Médecine

Chevalier de la Légion d'Honneur

Nous le remercions d'avoir bien voulu nous confier ce travail, pour lequel il nous a toujours prodigué ses précieux conseils avec bienveillance.

Nous avons eu le privilège de bénéficier, tant à l'Hôpital qu'à la Faculté, de son enseignement dont la qualité force l'admiration.

Qu'il soit assuré de notre profonde gratitude et de notre respectueux attachement.

A NOS JUGES

MONSIEUR LE PROFESSEUR GATE

*Professeur de Clinique Dermato-Syphiligraphique
Correspondant National de l'Académie de Médecine
Officier de la Légion d'Honneur*

Il nous a fait le grand honneur de se pencher sur ce modeste travail.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre respectueuse admiration et de notre reconnaissance.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ THIERS

Professeur Agrégé de Dermato-Syphiligraphie

Nous le remercions d'avoir bien voulu examiner ce travail.

Hommages respectueux.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ BENALET

*Chef du Laboratoire de l'Hôpital Des Genettes
Maître de Conférences Agrégé à la Faculté de Médecine de Lyon*

Il a bien voulu nous ouvrir les portes de son laboratoire, ne nous ménageant jamais, pour ce travail en particulier, un temps précieux. Par ses conseils et son exemple il nous a fait entrevoir la somme d'efforts, de connaissances et de probité exigée de l'Homme de Laboratoire.

Nous le quittons à regret et nous le prions de croire à notre respectueuse gratitude.

A MONSIEUR LE MÉDECIN-COLONEL PROTAR

Spécialiste des Hôpitaux Militaires

Nous avons toujours trouvé dans son service un accueil bienveillant qui nous a touché et dont nous le remercions.

A MONSIEUR LE MÉDECIN-COMMANDANT OLIVIER

Spécialiste des Hôpitaux Militaires

En témoignage de reconnaissance pour les conseils judicieux qu'il ne nous a jamais refusés.

A MONSIEUR LE MÉDECIN-CAPITAINE DUTEL

Assistant des Hôpitaux Militaires

Chef sous les ordres duquel il est agréable de travailler ; nous le remercions de la sympathie qu'il nous a toujours témoignée.

A MONSIEUR BAZIN

Sa collaboration technique nous a toujours été précieuse et nous l'en remercions.

A MESDAMES LES SECRÉTAIRE ET LABORANTINES
ET MESSIEURS LES INTERNES
DU LABORATOIRE DE L'HOPITAL DES GENETTES

A MESDEMOISELLES LES INFIRMIÈRES
ET MESSIEURS LES INTERNES
DU SERVICE DES CONTAGIEUX

A MONSIEUR LE MÉDECIN-GÉNÉRAL GIRAUD

*Professeur Agrégé du Val-de-Grâce
Directeur de l'Ecole du Service de Santé Militaire
et de l'Hôpital Militaire d'Instruction Des Genettes*

A NOS MAÎTRES DE LA FACULTÉ, DES HOPITAUX CIVILS

ET DE L'HOPITAL MILITAIRE DES GENETTES

INTRODUCTION

L'impossibilité de culture *in vitro* de *Treponema pallidum*, agent de la syphilis, constitua d'emblée un obstacle à l'application à cette affection des méthodes habituelles de séro-diagnostic. La recherche d'un antigène valable fut toujours l'objet de préoccupations de la part des sérologistes.

Près d'un demi-siècle d'efforts et de pratiques plus ou moins empiriques aboutirent finalement à la préparation d'un antigène purifié dont la nature et la proportion des constituants sont connues et fixes. Nous voulons parler de la cardiolipine de Miss PANGBORN. Et nous sommes contraints de constater qu'il ne semble exister aucun rapport entre le Tréponème, agent de la syphilis, et les antigènes utilisés jusqu'alors. Néanmoins le clinicien est satisfait, les résultats obtenus sont valables. Compte tenu d'un pourcentage, assez faible, d'erreurs, le laboratoire interrogé peut déjà grâce à la cardiolipine répondre avec une précision relative.

Cependant les chercheurs ne perdent pas l'espoir d'une sérologie plus spécifique. C'est ainsi que nous voyons apparaître le test d'immobilisation du Tréponème de NELSON-MAYER. Les syphiligraphes manifestent d'emblée un grand intérêt pour cette méthode paraissant capable à elle seule d'affirmer ou d'infirmer le diagnostic de tréponématose.

Le faible pourcentage d'erreurs des premières méthodes, la spécificité de la seconde pourraient sembler avoir résolu le problème diagnostique de la syphilis.

En fait lorsque WASSERMANN, NEISSER et BRUCK employaient le foie de fœtus hérédo-syphilitique, comme antigène, c'est qu'ils songeaient à l'utilisation des propriétés antigéniques des Tréponèmes que ce foie renfermait en grand nombre. Lorsque plus tard on en

vint à l'emploi d'organes normaux, on avait abandonné l'idée d'une spécificité quelconque au profit d'une constatation empirique : le sérum des syphilitiques réagissait en présence de ces extraits. La purification et l'amélioration de ces derniers conduisaient à la cardiolipine. C'est pourquoi ce type de réaction est encore qualifié de « parasécifique » ; la multiplication des techniques vise à serrer le problème de plus près. Ces méthodes constituent la sérologie classique (1).

Si le test d'immobilisation du Tréponème ou T.I.T. était d'une réalisation technique aisée, s'il était possible de le mettre en œuvre ailleurs que dans certains laboratoires spécialement équipés, on pourrait songer à l'introduire systématiquement dans le clavier sérologique auquel sont soumis les sérums suspects. En fait, ces circonstances surtout, limitent son usage.

C'est pourquoi il était logique d'améliorer les résultats obtenus, grâce à d'autres investigations. L'utilisation de Tréponèmes de culture, non pathogènes (souche REITER) en donnait l'occasion. Il fallait mettre au point des techniques aussi faciles à réaliser que celles de la S.C. ; il était simple de les emprunter telles qu'elles nous étaient présentées ; il suffisait alors de remplacer le matériel antigénique ancien par le Tréponème de REITER ou par ses extraits. On revenait ainsi à la conception théorique primitive de l'antigène de WASSERMANN. Enfin pour que la méthode ait une valeur réelle, il lui fallait réduire la marge d'erreurs séparant la S.C. du T.I.T.

En fait, l'ambition de ce type de réaction ne trouve pas un terme dans le simple diagnostic global de la syphilis. L'analogie antigénique du Tréponème de REITER et du Tréponème pâle, la communauté de ce que l'on convient de nommer la mosaïque antigénique de ces deux micro-organismes, fait entrevoir la possibilité de mettre en évidence dans les sérums suspects, les anticorps correspondants. Cette étude qualitative théoriquement très séduisante a-t-elle un intérêt clinique ? Les travaux de l'Ecole Italienne semblent le démontrer. C'est là probablement une méthode d'avenir.

Nous remercions M. le Professeur SOHIER de nous avoir confié la poursuite des recherches concernant la valeur diagnostique des

(1) Que nous désignerons souvent désormais par les abréviations S.C.

antigènes tréponémiques, valeur ayant été déjà en partie mise en évidence dans la thèse du Docteur BROTTES. L'ensemble de ces études a été effectué au laboratoire de sérologie de l'Hôpital Militaire Des Genettes sous la direction de M. le Professeur Agrégé BENAZET.

La biologie du Tréponème de REITER ayant été étudiée de façon très complète dans la thèse du Docteur BROTTES, nous montrerons seulement l'évolution des idées et les progrès accomplis pour l'utilisation d'un antigène tréponémique.

Nous analyserons ensuite le comportement des anticorps à la suite de l'introduction du Tréponème pâle dans l'organisme.

Enfin nous exposerons les résultats que nous avons obtenus et les déductions qui en découlent.

PREMIÈRE PARTIE

CHAPITRE I

LES ANTIGENES TREPONEMIQUES

I. — LE FOIE DE FŒTUS HÉRÉDO-SYPHILITIQUE

En 1906 WASSERMANN, NEISSER et BRUCK appliquent les premiers au diagnostic de la syphilis, la réaction qu'en 1901 BORDET et GENGOU décrivaient sous le nom de « fixation du complément » (45). Utilisant les données générales de cette méthode, ils recherchent dans certains organes de Singe ou d'Homme syphilitiques, organes fortement infestés par le Tréponème pâle, l'antigène spécifique. Le foie de fœtus hérédosyphilitique leur semble d'emblée la meilleure source de Tréponèmes. Ainsi sont préparés les premiers antigènes qui au début sont des extraits aqueux.

Par la suite on préfère assez vite les extraits alcooliques aux extraits aqueux. L'altération de ces derniers est en effet trop rapide. On utilise alors la poudre de foie d'hérédosyphilitique, obtenue par broyage, desséchage et macération dans l'alcool à 95°. On recueille un liquide jaune-clair que l'on conserve à la température du laboratoire, à l'abri de la lumière. Le titrage de l'antigène s'effectue trois ou quatre semaines après sa préparation.

Les résultats sont satisfaisants. Par exemple CITRON dès 1907, au Congrès de Berlin, publie 94 cas avec 88 % de résultats positifs.

Mais si la pratique de la réaction devait se généraliser, il était facile de se rendre compte des difficultés que l'on aurait à fournir aux laboratoires les quantités nécessaires de matériel antigénique et l'on commence par associer dans les préparations, des organes sains aux organes contenant des Tréponèmes. C'est ainsi que RUBINSTEIN combine un extrait de foie d'hérédo-syphilitique à un extrait de cœur normal dans la proportion de un pour trois.

II. — ORIENTATION DÉLIBÉRÉE VERS LES EXTRAITS D'ORGANES SAINS.

A. *Les extraits d'organes.*

LEVADITI et MARIE constatent que les soi-disant anticorps du liquide céphalo-rachidien d'un syphilitique sont incapables de détruire ou d'atténuer la virulence du Tréponème *in vitro*. Ils remplacent l'antigène constitué par du foie de fœtus hérédo-syphilitique, par des extraits de foie normal et obtiennent des résultats analogues.

LANDSTEINER, MULLER, PORGES et MEIER, LEVADITI et YAMANOUCI prouvent que dans les extraits d'organes, la substance réagissante, soluble dans l'alcool est de nature lipidique. Or les véritables antigènes microbiens sont de nature protéinique et ne sont pas solubles dans l'alcool. Dès lors la notion étroitement spécifique de la réaction antigène-anticorps ne semble plus applicable au séro-diagnostic de la syphilis. Si l'on reconnaît l'intérêt pratique de celui-ci, on le classe toutefois un peu à part. On croit être parti d'une conception théorique erronée, pour finalement aboutir à un résultat exact.

En 1909 NOGUCHI montre que les seules substances insolubles dans l'acétone ont un pouvoir antigénique ; certaines substances solubles dans l'alcool ont une action anti-complémentaire. L'antigène de NOGUCHI est préparé à partir de cœur de veau soumis à l'action de l'alcool, puis de l'éther, enfin séparé par l'acétone.

BORDET et RUELENS estiment que dans le procédé de NOGUCHI, l'alcool et l'éther peuvent s'opposer en partie à la précipitation des lipoides par l'acétone. L'antigène de BORDET-RUELENS est un extrait acétono-alcoolique de cœur de veau.

Ces antigènes peuvent pratiquement être préparés par tout laboratoire de sérologie. En fait cette préparation demande beaucoup

d'attention ; de nombreux détails ont leur importance, par exemple la bonne qualité des organes, leur fraîcheur. Malgré l'observation des techniques, on ne peut parler de résultats exactement superposables d'un laboratoire à un autre. Une standardisation du produit et sa mise au point par un laboratoire spécialisé seraient favorablement accueillies. C'est à ce désir que devait répondre la mise en évidence de la cardiolipine.

B. *Les antigènes cardiolipidiques.*

On peut sans doute considérer cette époque comme l'apogée des extraits d'organes. Désormais la nature chimique et la proportion des éléments qui entrent en jeu sont l'objet d'une étude analytique très poussée.

Les travaux de nombreux chercheurs avaient montré que l'activité antigénique des diverses préparations était liée aux phosphatides et en particulier à la lécithine. Mais isolée et utilisée pure celle-ci n'a plus d'activité sérologique. Pour redonner à la lécithine une activité sérologique, il est indispensable de lui associer un acide phosphatidique complexe dénommé cardiolipine (Miss PANGBORN) ou cardiolipide (Margu. FAURE). La cardiolipine n'est active ni seule ni associée au cholestérol. En revanche le mélange cardiolipine et lécithine est actif, mais l'addition de cholestérol permet de recourir à des quantités plus réduites de cardiolipine et de lécithine. La sensibilité et la spécificité du produit dépendent non seulement de la quantité des composants, mais aussi de leur équilibre. Tous les lots nouveaux sont contrôlés par des méthodes chimiques et sérologiques.

L'amélioration constante et finalement la mise au point d'un produit contenant les seules substances réagissantes, exactement équilibrées, ne peuvent révéler dans le sérum que la présence de ce que l'on a tout d'abord appelé la « réagine ». On croyait préférable alors, de désigner ainsi, ce que l'on supposait différent d'un anticorps. On parle actuellement d'anticorps diagnostique. D'ailleurs la mise en évidence d'autres anticorps diagnostiques, grâce à l'utilisation d'antigènes différents et apparemment plus spécifiques devait confirmer cette opinion.

III. — A LA RECHERCHE D'UNE SPÉCIFICITÉ PLUS GRANDE.

A. *Le Tréponème de Reiter*

La culture et la place biologique du Tréponème de REITER ont fait l'objet d'une étude détaillée dans la thèse du Docteur BROTTES (1954). La souche cultivable aurait été isolée en 1922 par WASSERMANN et FICKER (1). Le produit de cette culture aurait pendant un certain temps conservé un pouvoir pathogène pour le lapin. Et ce serait à partir des lésions provoquées chez cet animal que l'on aurait recueilli le Tréponème cultivable. Les modalités de culture de celui-ci furent étudiées par REITER et depuis il porterait son nom. Plus près de nous les auteurs italiens exposent également leur méthode de culture du même micro-organisme sur milieu de BREWER (22, 39). GELPERIN (27) étudiant ses caractères morphologiques constate que ce Tréponème de REITER est 2 à 3 fois plus épais et 2 à 4 fois plus long que le *Treponema pallidum*. REITER dès ses premiers articles, admet l'absence de virulence de la souche qui porte son nom. Depuis, tous les auteurs qui l'étudièrent sont unanimes à lui refuser tout pouvoir pathogène. Actuellement il est impossible d'affirmer si le Tréponème de REITER est une forme dégradée, un mutant ou une espèce saprophyte différente du Tréponème pâle. Néanmoins son intérêt vient de sa parenté antigénique avec le *Treponema pallidum*.

Des suspensions de ce Tréponème de culture devaient être étudiées les premières. L'usage d'une suspension, phénolée à 0,3 % est introduit par GAEHTGENS en 1929 dans la pratique sérologique, sous le nom de « Palligen ». Le produit témoigne selon l'auteur d'une activité antigénique aussi bonne que les meilleurs extraits d'organes. Ces données sont confirmées par de nombreux expérimentateurs (BENDER et BRUNS, FRITZCHE, VOGELANG, PRUNELL). Seul un petit nombre attribua au Palligen une activité antigénique semblable et parfois même inférieure à celle des extraits d'organes habituels (FRIBOES, ZUNDEL, GARTNER, HINKLEMAN). Après huit nouvelles années d'observations et d'étude GAEHTGENS concluait en réaffirmant la valeur des découvertes clinico-sérologiques déjà observées et rapportées, admettant en outre une différence physico-chimique entre les antigènes lipoidiques et les antigènes tréponémiques identifiés par lui sur le même germe.

A partir de 1951 GAEHTGENS et FUHNER préparent le « Pallida-Antigène », suspension phénolée de Tréponèmes de REITER, un peu différente du Palligen car les Tréponèmes y ont subi un fractionnement par les ultra-sons.

Certains auteurs italiens devaient aussi entreprendre la préparation d'antigènes tréponémiques : Tréponine de l'Institut Sérothérapique de Sienne, Pallignost de l'Institut Sérothérapique de Milan.

B. - *Les antigènes tréponémiques*

1. — L'antigène lipoidique ubiquitaire (26). Il est possible d'obtenir à partir du culot de centrifugation d'une culture de Tréponèmes de REITER, lavés, un extrait alcoolique. Celui-ci possède les mêmes propriétés sérologiques que l'antigène cardiolipidique. Enfin cette fraction soluble dans l'alcool se retrouve dans de nombreux autres micro-organismes, par exemple chez le B. coli.

Mais la quantité de lipides extractibles est plus grande dans le Tréponème de REITER que dans le B. coli. A égalité de concentration, l'activité sérologique de l'extrait de Tréponème de culture est plus grande que celle de l'extrait de B. coli. Les modalités de culture n'exercent aucune influence sur la teneur en antigène lipoidique ubiquitaire de B. coli. Dans le même ordre d'idée on a pu constater qu'à résidu égal la teneur en antigène lipoidique est plus grande dans le Tréponème de REITER que dans le muscle de cœur de Bœuf.

Cependant, contre toute attente, l'injection intra-veineuse à l'animal de spirochètes de REITER, ne fait pas apparaître la réagine correspondant à l'antigène ubiquitaire (GAEHTGENS 4, GRUNEBERG 7, PLAUT 8, EAGLE et GERMUTH 24, GELPERIN 34, D'ALESSANDRO et coll.). Des résultats analogues sont obtenus chez l'homme par PUCCINELLI et BELLONE (28). D'autre part les auteurs italiens remarquent que certains syphilitiques (en particulier syphilis congénitales) donnent une réaction positive vis-à-vis des antigènes cardiolipidiques et négative vis-à-vis des suspensions tréponémiques ; que le contact prolongé de ces suspensions avec de tels sérums ne modifie en rien leur réactivité vis-à-vis des antigènes cardiolipidiques. PUCCINELLI (37) interprète un tel fait par un manque de « disponibilité » de l'antigène lipoidique et non pas par un manque de spécificité.

2. — L'antigène tréponème-spécifique de nature polysaccharidique ou TS (thermostable). Il est mis en évidence la première fois par D'ALESSANDRO et ODDO (1946, 1948). Cet antigène ne peut être extrait par l'alcool du corps des Tréponèmes de REITER. Par ailleurs, il résiste à l'action de la chaleur à 100°. D'emblée ces caractères firent penser à un produit de nature polysaccharidique. On l'obtient à partir de Tréponèmes de REITER désintégrés par la soude, l'acide trichloracétique et après précipitations successives par l'alcool. Cette substance représente le premier antigène polysaccharidique isolé à partir d'un spirochète. Son incapacité de produire chez l'animal par injection intra-veineuse, l'apparition d'anticorps correspondants le classe parmi les haptènes. Il est probable que la formation d'anticorps anti-polysaccharidiques, suivant l'introduction chez l'animal de corps tréponémiques, provient de l'union de cet haptène avec des micelles protéiques.

Des doutes subsistent actuellement sur la valeur diagnostique de l'antigène thermostable et son étude est en cours.

3. — L'antigène tréponème spécifique de nature protéique ou TL (thermolabile). Pour expliquer la spécificité de la réaction avec le Palligen, GAEHTGENS (14), BECK (16), GRUNEBERG (7) avaient soulevé l'hypothèse de la présence dans le Tréponème de REITER, d'une composante protidique. Les efforts entrepris pour l'isoler furent alors infructueux.

Après les recherches de D'ALESSANDRO et SALADINO en 1939, de D'ALESSANDRO et BLASI en 1940, de EAGLE et HOGAN en 1940 également, ODDO et DARDANONI constatent en 1943 (26) que l'activité de l'antigène particulier qu'ils nomment tréponème spécifique disparaît par chauffage à 76-78° pendant 60 minutes. Il s'agit donc d'un antigène thermolabile et il est probablement de nature protéinique (44). Trois procédés d'isolement furent mis en œuvre :

- soit extraction par contact prolongé à froid des Tréponèmes de REITER, avec du chlorure de potassium. Ce dernier est ensuite écarté par dialyse. Le produit obtenu est enfin centrifugé afin d'éliminer la plus grande partie des Tréponèmes.
- soit désintégration par les ultra-sons et séparation du sédiment par centrifugation.
- soit enfin congélations et décongélations successives ou cryolyse, suivie de centrifugation, le sédiment étant repris dans une solution physiologique fraîche.

Les extraits préparés à l'aide d'une quelconque des trois méthodes sont placés en tubes de cellophane et dialysés contre une solution de sulfate d'ammonium.

La cryolyse apparaît la meilleure technique aux auteurs pour autant qu'on envisage le rendement et la conservation du produit. Cet antigène est appelé A.T.P.S. (antigène treponemico proteico soluble). Son aspect est celui d'un liquide légèrement opalescent. Soumis à l'électrophorèse sur papier, l'A.T.P.S. se manifeste par la présence d'un composant majeur plus lent et d'un composant mineur plus rapide ; les deux se déplacent en direction de l'anode.

Les dosages du contenu en azote, en phosphore, en hydrates de carbone, la mise en évidence de nombreux acides aminés, montrent qu'il s'agit d'une protéine de nature très complexe.

L'A.T.P.S. réagit à de fortes dilutions avec les sérums de lapins inoculés avec du Tréponème de REITER. Il n'est pas associé à l'antigène lipoidique d'une façon sérologiquement décelable, ni à l'antigène polysaccharidique. Il s'agit bien d'un antigène véritable car les injections intra-veineuses au lapin provoquent la formation d'anticorps réagissant avec l'A.T.P.S. et les suspensions de Tréponèmes ; elles ne déterminent pas l'apparition d'anticorps immobilisants.

L'A.T.P.S. est l'antigène que nous avons utilisé dans nos recherches et qui nous a été obligeamment fourni par le Professeur PONTECORVO de l'Institut Sérothérapique Italien (Naples-Milan).

IV. — L'ANTIGÈNE EST UN TRÉPONÈME PATHOGÈNE.

On utilise la souche NICHOLS (1). Elle est pathogène ; les cas d'infections accidentelles de laboratoire le prouvent. A défaut de milieu de culture, l'inoculation au lapin, chez qui l'on cherche à provoquer une orchite précoce, permet le développement et la multiplication du Tréponème.

Après les études de TOURAINE sur l'agglutination des Tréponèmes, TURNER publie dès 1931 ses expériences sur la recherche des anticorps séro-protecteurs antitréponémiques.

(1) Différente de la souche NICHOLS, cultivable, mais non pathogène.

S'inspirant des travaux de BREWER, NELSON et MAYER mettent au point un milieu complexe dans lequel le Tréponème de la syphilis, très pathogène pour le lapin, ne se multiplie pas mais peut survivre au moins 48 heures en conservant sa mobilité. Mis en présence de sérum de syphilitique et de complément pendant 18 heures ces Tréponèmes sont immobilisés. Il va de soi que la spécificité d'un tel antigène ne pouvait que répondre aux espérances placées en lui.

Mais si l'on parcourt les techniques mises en œuvre pour conserver et assurer la multiplication du Tréponème pathogène (risque de surinfection microbienne causant aussi l'apparition d'orchite non spécifique, prélèvement des testicules, extraction sous atmosphère spéciale dépourvue d'oxygène...), pour effectuer la réaction, on est vite convaincu de la nécessité d'opérer dans un laboratoire spécialement équipé.

Les Tréponèmes obtenus enfin, sont en quantité si faible que l'on ne peut songer à les utiliser pour des opérations d'extraction ainsi que nous l'avons vu pratiquer pour les éléments de culture de la souche REITER. Ainsi se contente-t-on actuellement de leur emploi pour le test d'immobilisation. Celui-ci révèle dans le sérum la présence de l'immun anticorps immobilisant. Mais nous verrons que la mise en évidence d'autres anticorps, dits diagnostiques, n'a pas moins d'intérêt en clinique.

CHAPITRE II

LES ANTICORPS ANTITREPONEMIQUES

I. — PLURALITÉ DES ANTICORPS ANTITRÉPONÉMIQUES

Nous avons parcouru les diverses étapes au cours desquelles l'apport de nouveaux antigènes venait donner chaque fois plus de certitude au séro-diagnostic de la syphilis. L'introduction de ces antigènes devait conduire à une étude analytique plus poussée des modifications humorales accompagnant cette affection.

On distingue aujourd'hui :

- les anticorps diagnostiques révélés par les réactions de déviation du complément ou de floculation.
- les immuns anticorps ayant une action directement visible in vitro, sur le Tréponème.

A. *Les anticorps diagnostiques.*

A chacune des fractions antigéniques du Tréponème de REITER correspond dans le sérum des syphilitiques un anticorps déterminé. Et PUCCINELLI (43) décrit :

- Un anticorps antiprotidique : TL.
- Un anticorps antipolysaccharidique : TS.
- Un anticorps antilipoïdique : L. Il distingue ici deux anticorps antilipoïdiques, l'un fixant le complément, l'autre conditionnant les réactions de floculation. L'auteur admet néanmoins que cette dualité n'est pas encore absolument démontrée.

La démonstration expérimentale de la présence de ces trois anticorps a été réalisée. Elle consiste à mettre en présence successivement le sérum de syphilitique avec les antigènes étudiés. Après absorption fractionnée d'un anticorps par l'antigène correspondant, le sérum ne réagit plus en présence de ce dernier, mais continue à le faire avec les autres antigènes.

La réalité de la présence dans le sérum de plusieurs substances réagissantes ayant été démontrée, PUCCINELLI procède à leur étude physico-chimique. Il s'agit bien de véritables anticorps dans le sens de l'immuno-chimie moderne, c'est-à-dire des globulines normales modifiées en direction anticorpale par l'action de l'antigène sur le tissu protidopoïétique.

Ces globulines-anticorps montrent des caractères différents. L'ultra-centrifugation permet de séparer quatre fractions dont le poids moléculaire varie entre celui de la globuline TL très petit (75.000 à 35.000 et moins encore) à celui des anticorps antilipoidiques de l'ordre de 1.000.000. Le comportement sérologique des différentes fractions isolées, vis-à-vis des différents antigènes est assez évocateur et est résumé dans le tableau ci-dessous :

	Antigènes :			
	Pro.	Pol.	Cardiol.	
	TL	TS	Flo	Fix
A. Globulines de PM entre 75 et 35.000	+++	+---	-----	-----
B. Globulines de PM entre 75 et 150.000	+++	+++	++-	+---
C. Globulines de PM entre 150 et 990.000	+---	+---	+++	+++
D. Globulines de PM de 1.000.000 et plus	-----	+---	++-	+++

L'étude électrophorétique apporte également des données intéressantes. Elle montre :

- que les anticorps diagnostiqués du sérum des syphilitiques sont des globulines ;
- que ces globulines ont toutes une position électrophorétique comprise entre les globulines β plus lentes et les globulines γ plus rapides ;
- que les variations sérologiques après les absorptions sont dues à une action élective ;
- que les modifications observées après les absorptions, tout en étant faibles, entre les différents tracés, font soupçonner quelque différence du siège électrophorétique des différentes globulines.

La résistance à la chaleur est nettement différente pour chacun des anticorps diagnostiques. Elle est la plus importante pour la réagine TL.

Enfin l'anticorps TL se révèle plus résistant au traitement du sérum par l'alcool, le phénol et le vieillissement que les autres anticorps diagnostiques, qui montrent au contraire une nette susceptibilité vis-à-vis de ces facteurs dénaturants.

B. *Les immuns-anticorps*

L'action que réalisent ces anticorps *in vitro*, ne correspond peut-être pas exactement au comportement de l'organisme vis-à-vis du Tréponème pâle. C'est ainsi que MAC LEOD *et* GASTINEL injectant des quantités importantes de Tréponèmes tués à l'animal, constatent l'apparition d'immobilisines dans le sérum de celui-ci ; mais la présence de ces anticorps ne protège pas cet animal, contre l'inoculation ultérieure de Tréponèmes vivants (35, 41).

Il n'en reste pas moins que la recherche des immobilisines constitue à l'heure actuelle une des méthodes les plus sûres de diagnostic de l'infection tréponémique. Des expériences d'absorption croisée ont prouvé que la réagine était différente de l'immobilisine.

Celle-ci n'est d'ailleurs pas le seul immun-anticorps qu'il est possible de mettre en évidence. A côté d'elle prennent place en particulier, l'anticorps neutralisant (TURNER), l'anticorps d'adhésion-disparition (NELSON), les anticorps agglutinants (CAIN, MAC LEOD *et* MAGNUSON). De ceux-ci l'immobilisme est cependant le mieux connu actuellement.

II. — EVOLUTION DES ANTICORPS AU COURS DE LA SYPHILIS.

Les diverses fractions antigéniques, introduites ensemble dans l'organisme avec le Tréponème pathogène, ne déterminent pourtant pas simultanément l'apparition des anticorps correspondants (30). Ceux-ci ne réagissent pas tous de la même façon à la thérapeutique spécifique. La présence d'un anticorps isolé dans le sérum d'un syphilitique ancien traité n'a pas la même signification clinique et pronostique selon qu'il s'agit de tel ou tel anticorps.

Au cours de la période primaire de l'infection syphilitique, le premier anticorps découvert dans le sérum est la réagine TL qui se manifeste entre le 7^e et le 10^e jour suivant l'apparition du chancre. Il pourrait même se repérer à une époque plus précoce. Entre le 10^e et le 15^e jour, rarement plus tôt, apparaît l'anticorps TS précédant donc de quelques jours l'anticorps L flocculant (15^e-25^e jour). L'immobilisine ne se découvre que plus tardivement. Il est fréquent qu'elle soit absente pendant la période primaire, pouvant même manquer au début de la période secondaire : 13 % des cas selon MAGNUSON, 14,6 % des cas au laboratoire d'Hygiène de la Faculté de Médecine (Professeur SOHIER) en 1952. A partir du moment où elle apparaît, le taux de l'immobilisine augmente régulièrement.

C'est pendant la période secondaire que la production des anticorps diagnostiques atteint son intensité la plus grande. Mis à part le cas très particulier de la syphilis secondaire maligne, les anticorps TL, TS, L et l'anticorps immobilisant sont aisément décelables. Après la période floride de la syphilis secondaire, alors que l'affection entre dans une nouvelle phase de silence clinique (2^e, 3^e année) on peut voir la positivité à la réagine L déviant le complément, s'atténuer ou même disparaître. Par contre les réactions de flocculation restent en général positives, l'anticorps TL reste inchangé, ainsi que l'anticorps immobilisant.

Lors de la période tertiaire, les anticorps diagnostiques sont en règle tous présents, surtout lorsque la symptomatologie clinique est évidente. L'examen quantitatif montre le plus souvent une prévalence de l'anticorps TL. Par ailleurs il n'est pas rare de trouver une réponse sérologique incomplète, l'anticorps le plus souvent absent est alors la réagine TS (surtout pour les malades irrégulièrement traités), plus rarement c'est la réagine L et les anticorps flocculants, exceptionnellement c'est la réagine TL. L'immobilisine est présente et son taux est élevé.

Les manifestations cliniques de la syphilis nerveuse s'accompagnent généralement de la présence de l'anticorps TL dans le sang et le liquide céphalo-rachidien tandis que la réagine L est souvent absente. Au contraire l'anticorps TS est fréquemment retrouvé même chez des sujets soignés rationnellement pendant longtemps. Comme cet anticorps TS, habituellement, disparaît facilement sous l'action thérapeutique, même si elle est insuffisante ou irrégulière, sa persistance est selon PUCCINELLI (43), un indice de gravité de la forme cli-

nique et d'insuccès thérapeutique. L'immobilisine est présente dans le sérum et jusqu'à présent, chaque fois qu'elle a pu être décelée dans le liquide céphalo-rachidien, elle l'avait aussi été dans le sérum.

Dans la syphilis latente soignée, il n'est pas difficile d'observer la présence du seul anticorps TL, quelquefois accompagné de l'anticorps TS, tandis que manquent les anticorps antilipoïdiques, surtout en ce qui concerne les réactions de déviation du complément. Ce comportement du sérum des syphilis latentes était plus fréquent avant l'introduction de la cardiolipine dans la pratique courante. PUCCINELLI (43) considère la présence de la réagine TL comme un indice de la persistance du Tréponème dans l'organisme. On vérifie, cependant, la présence du seul anticorps TL dans la syphilis latente dans un petit nombre seulement de cas (10 %) chez les malades bien soignés, tandis que ce pourcentage s'élève à 62 % chez ceux qui ne suivent pas un traitement rationnel ou qui sont traités tardivement.

Chez les nouveaux-nés de mère syphilitique, il n'est pas rare de déceler les anticorps L en l'absence des anticorps tréponème-spécifiques, tandis que le test de NELSON est positif. L'immobilisine en fait pourrait traverser le placenta ainsi que l'anticorps L selon PUCCINELLI (43), alors que la réagine TL de structure plus complexe, ne le traverse pas. On conçoit alors l'importance de la découverte chez le nouveau-né d'anticorps L qui persiste à un taux élevé et associé à l'anticorps TL. Dans ce cas on peut admettre que l'enfant n'a pas seulement reçu de sa mère les anticorps spécifiques ; il a également été contaminé par le Tréponème, puisqu'il élabore des anticorps TL.

Pendant le traitement de l'infection syphilitique avec manifestations cliniques actives, le premier anticorps à disparaître est toujours la réagine TS. La succession de la disparition des autres anticorps est en rapport avec l'époque de la contagion et avec l'importance de la symptomatologie clinique du malade ; dans la syphilis récente et chez les sujets porteurs de lésions évolutives, la réagine L est généralement la première à disparaître du sérum (seule exception : la syphilis très récente où il est possible de voir l'anticorps TL s'effacer le premier). Dans le cas d'une syphilis de vieille date ou chez des sujets ayant une symptomatologie clinique douteuse ou nulle, c'est au contraire l'anticorps TL qui, généralement, disparaît le premier. Dans ce dernier cas, l'anticorps L peut persister longtemps, quelquefois toute une vie, sans aucun changement. En ce qui concerne l'immobilisme on

constate que le T.I.T. devient négatif beaucoup plus souvent chez les syphilitiques traités à la période primaire ou secondaire, que chez ceux traités au stade tertiaire. Les syphilitiques latents, après traitement, conservent un T.I.T. positif dans un pourcentage notable de cas : suivant le traitement, entre 22,8 et 39,1 % au laboratoire d'Hygiène (Professeur SOHIER) et à la clinique dermatologique de l'Antiquaille (Professeur GATE) en 1952.

III. — LA SENSIBILITÉ ET LA SPÉCIFICITÉ DES ANTIGÈNES TRÉPONÉMIQUES. LEURS LIMITES.

Lorsque la sérologie classique est seule mise en œuvre, l'étude d'un grand nombre de sérums montre parfois l'existence de réactions positives inattendues chez des sujets où toute notion de spécificité semble devoir être écartée. Le plus souvent ces positivités sont transitoires, faibles et ne se retrouvent pas avec toutes les techniques de réactions. Certaines affections en particulier sont bien connues pour les perturbations sérologiques qu'elles entraînent : lèpre, mononucléose infectieuse (ZARAFONETIS, 63), paludisme, pneumonies atypiques primitives (ALLISON et DICK, 51, BOUCHER et JEGO, 53, 54, 55, BRAND, 65), etc... En fait la sérologie classique met en évidence l'anticorps L. Celui-ci est une grosse micelle (globuline) de structure assez complexe, mais peu modifiée par rapport à la globuline normale dont elle dérive. Il n'est donc pas étonnant que sa production dans l'organisme soit d'une relative facilité et s'observe quelquefois en dehors de la syphilis (POZZO, 49).

Déjà la mise en évidence simultanée en dehors de la syphilis de plusieurs globulines non spécifiques dans le sang d'un même sujet est, on le conçoit, plus difficile à obtenir. De plus nous avons constaté la complexité des globulines TL et TS et les profondes différences de structure qui les séparent de la globuline originelle. C'est pourquoi selon les auteurs italiens on ne décèle pas leur présence dans le sérum des sujets avec altération, même d'une certaine gravité, de la protidopoïèse ou seulement par exception ; la présence en dehors de la syphilis de ces anticorps, est retenue comme l'indice d'une tréponémotose. Ainsi DE GRACIANSKY et coll. publient (66) un cas de Pian au stade secondaire avec présence de *Treponema pertenue* dans les lésions. La sérologie classique (B. W. DEMANCHE, KOLMER, KLINE)

est positive ; le Pallignost également. Mais la place biologique de *T. pertenu* et de *T. pallidum* étant très voisines, leur analogie antigénique n'est pas pour nous surprendre. D'ailleurs même le T.I.T. est impuissant à discerner ces affections entre elles ou de la maladie due à *T. carateum* (RANQUE et coll. 43).

Citons cependant la statistique de PISACANE et CAMPANELLA (36) sur l'examen sérologique de 24 lépreux. Ces auteurs enregistrent 79 % de réactions de KOLMER, 33 % de réactions à la cardiolipine, 29 % de réactions de MEINICKE positives, contre 12 % de Pallignost positifs. Donc les fausses réactions positives semblent moins fréquentes dans ce cas, mais elles peuvent donc aussi donner lieu à des erreurs d'interprétation. Dans le même ordre d'idée LAUBER (25) constate au cours de la malariathérapie une certaine proportion de Pallida-réactions positives à tort. Ici aussi le pourcentage de ces erreurs est moindre qu'en présence des antigènes cardiolipidiques.

Nous ne reviendrons pas sur l'absence transitoire d'une réaction au cours de l'évolution de la syphilis ; nous avons vu en effet que ceci était en rapport avec un ordre chronologique d'apparition des anticorps. Mais nous noterons l'intérêt d'une réaction spécifique qui se positive tôt ; elle permet d'entreprendre un traitement précoce et d'autant plus rapidement efficace.

Parfois certaines réactions apparaissent négatives au cours de certaines syphilis évolutives. PAUTRIZEL (58) par exemple constate qu'au cours de la syphilis cardiovasculaire, on peut observer un T.I.T. positif et une sérologie classique négative. Et l'auteur attribue ce phénomène à deux possibilités. Soit à un phénomène de zone, soit à une absence proprement dite de l'anticorps recherché. Dans le premier cas il est surtout sensible pour les réactions de floculation mais se retrouve aussi dans les réactions d'hémolyse de la sérologie classique (SCHNEIDER 60) ; il suffit de faire appel à un examen dit quantitatif (69). Or précisément l'antigène protéique est très sensible au phénomène de zone, au cours de réactions de fixation du complément (D'ALESSANDRO et DARDANONI, 44) ; c'est pourquoi on doit, dans les réactions, mettre en œuvre plusieurs dilutions de sérum et d'antigène.

Par contre PAUTRIZEL pense que, épuisés par un long parasitisme, un certain nombre de malades voient fléchir leur capacité productrice en anticorps. Et c'est précisément ce qu'ont également observé les

auteurs italiens. En particulier l'absence d'anticorps L, et la présence d'anticorps TL engage à surveiller spécialement le malade ainsi qu'il résulte des observations de OLIVETTI (47) et de PUCCINELLI (50). Nous voyons ici encore, que si l'introduction d'antigènes tréponémiques ne résoud pas à proprement parler le problème diagnostique, elle révèle des éléments nouveaux d'investigation permettant au clinicien de se faire une opinion plus complète de son malade. Elle donne de celui-ci un instantané sérologique plus satisfaisant que la seule sérologie classique (SOHIER et BENAZET, 62).

CHAPITRE III

RECHERCHES ANTERIEURES PORTANT SUR L'UTILISATION DES ANTIGENES TREPONEMIQUES

I. — LES ANTIGÈNES ET LEUR UTILISATION.

A partir de la souche REITER les auteurs allemands et italiens devaient mettre au point un matériel antigénique qui fut soumis à l'étude critique de nombreux expérimentateurs.

1. — Le *Palligen* préparé avant la guerre par l'Institut Sérothérapique de Saxe était une suspension de Tréponème de REITER en eau physiologique phénolée à 0,3 % contenant environ 10^9 organismes par cm^3 ainsi qu'une assez grande proportion de débris amorphes variable d'un lot d'antigène à l'autre. GAEHTGENS pensait que l'acide phénique augmentait les propriétés antigéniques de la suspension tréponémique. En effet une même suspension en eau physiologique à 9 0/00 et sans acide phénique, ne donnerait que la moitié des résultats positifs obtenus avec une suspension phénolée.

ERICKSON et EAGLE trouvaient que environ la moitié de l'activité antigénique était associée au matériel en suspension, l'autre moitié au matériel dissout.

En raison du pouvoir anticomplémentaire du produit l'Institut conseillait l'emploi d'un excès de complément pour l'exécution de la réaction. Il semble même que le pouvoir anticomplémentaire augmentait avec le vieillissement du *Palligen*, limitant sa conservation à quelques mois.

2. — Le *Pallida-Antigen* est le produit préparé par GAEHTGENS et FUHNER à partir de 1951. Du fait de la guerre la fabrication du

Palligen n'avait pu être poursuivie et la souche REITER elle-même avait été perdue.

Le Pallida-antigen est une suspension homogène de Tréponèmes de culture (souche REITER) en eau physiologique phéniquée à 0,3 %. Les éléments de la suspension subissent un fractionnement mécanique (probablement par les ultra-sons). A l'examen microscopique sur fond noir on ne voit plus que de petits fragments de spirochètes régulièrement répartis dans le champ. Grâce à cette homogénéisation, on obtient une stabilité durable de la préparation et l'on n'observera plus en particulier les spirochètes agglutinés en amas sous le microscope. Enfin la composante protéique active se trouverait libérée dans le liquide de suspension et ainsi dans de meilleures conditions de réactivité.

Pour le titrage du complément et la réaction l'antigène s'utilise dilué à parties égales avec de l'eau physiologique phéniquée à 0,3 %. Le sérum à examiner est dilué au 1/5.

3. — Les antigènes tréponémiques utilisés en Italie. L'Institut Sérothérapique de Sienne (Professeur D'ANTONA) prépare la *Tréponine*.

L'Institut Sérothérapique de Milan présente le *Pallignost* obtenu à partir d'une suspension de Tréponèmes de REITER en eau physiologique phéniquée à 0,5 % (1). Examiné au microscope à fond noir l'antigène apparaît comme une suspension de corps tréponémiques très nombreux, apparemment non altérés, et de morphologie voisine de celle du Tréponème pâle. On découvre ça et là quelques agglutinats de corps bactériens. Cet antigène s'emploie pur.

Les Auteurs Italiens utilisent également, nous l'avons vu, le Tréponème de culture pour la préparation d'extraits, en particulier l'antigène protéique et nous avons étudié le détail de la préparation de l'A.T.P.S. Celui-ci s'emploie dilué et nous verrons à l'occasion de l'exposé de nos recherches personnelles, le détail de son utilisation.

(1) Communication orale récente du Professeur DE BARBIERI.

II. — LES RÉSULTATS.

A. Les résultats de la Pallida-réaction de Gaehtgens.

Les laboratoires allemands en particulier, devaient dès 1929 étudier la valeur du Palligen de GAEHTGENS. Ces recherches se poursuivaient à partir de 1951 avec le Pallida-antigen.

GAEHTGENS en 1937 a déjà pratiqué 150.000 réactions et trouvé en moyenne 3 Pallida-réactions positives pour 2 BW positifs. Les cas de Pallida-réactions positives isolées se retrouvent surtout dans la syphilis primaire, latente et nerveuse.

La même année (14), faisant l'analyse statistique de 19 travaux (BENDER et BRUNS, DOHNERT, FRIBOES et ZUNDEL, FRITZSCHE, GAEHTGENS et OTTO, GAEHTGENS et GRUNEBERG, HEINEMANN, KRAUSS, MARQUARDT, MILINSKA-SZWOJNICKA et RASZKES, SCHLES-MANN, WOHWINCKEL) GAEHTGENS résume ainsi les résultats obtenus :

	BW	Flocul.	Pal.-réact.
Réactions positives dans la syphilis :	50 %	62 %	71 %
Réactions non spécifiques :	1,17 %	1,7 %	1,4 %

BENDER et BRUNS (9), GRUNEBERG (12) confirment la précocité de la Pallida-réaction en cas de syphilis primaire. Ils notent également la plus grande fréquence de Pallida-réactions positives que de BW dans la syphilis latente.

DOHNERT (11) confirme ces résultats et reconnaît, ainsi que RICHTZENHAIN (15) la supériorité de sensibilité de la Pallida-réaction dans la syphilis nerveuse.

En ce qui concerne le L.C.R. BEHRING (10) n'a vu aucune réaction non spécifique sur 1376 examens tandis que sur 37 provenant de neuro-syphilis certaines, SCHLEIF (17) trouve la Pallida-réaction positive 36 fois alors que le BW est en défaut 8 fois et les floculations 7 fois.

ERICKSON et EAGLE, en 1940 (18), dans une statistique portant sur 1.032 sérums, reconnaissent à la Pallida-réaction une sensibilité plus grande qu'au BW et qu'aux réactions de floculation (EAGLE). Pour ce qui est de la spécificité de la Pallida-réaction, sur 542 sérums de contrôle (réaction de EAGLE négative), ils trouvent 522 BW = 0 et

PR = 0 ; 1 cas BW + et PR + : c'était une syphilis congénitale ; 1 cas BW + et PR = 0 : c'était un ictère au début ; 17 BW = 0 et PR + : 14 de ces malades avaient eu une syphilis certaine et avaient reçu un traitement spécifique.

HARTUNG, en 1942 (20), en confrontant le PR, le BW et le Meinicke MKR II, constate que la PR est la plus précoce à se manifester dans la syphilis primaire et secondaire ; elle est la plus fréquemment positive dans la syphilis tertiaire et la syphilis latente. Dans les résultats dissociés de la syphilis congénitale, il trouve le MKR II plus souvent positif, puis la PR, enfin le BW.

LAUBER (25), dans une étude portant sur 6.000 sérums dont 3.719 syphilitiques, aboutit à des résultats analogues en ce qui concerne la précocité et la sensibilité de la méthode.

FUHNER (40), en 1952, confirme la particulière sensibilité de la Pallida-réaction. Il attire l'attention sur trois points : 1° Lors de la syphilis primaire, la PR se positive environ une semaine avant la sérologie classique ; 2° Lors des réactions douteuses aux antigènes lipoïdiques, la PR peut indiquer par sa négativité qu'il s'agit de réactions non spécifiques ; 3° La PR peut être positive alors que la sérologie classique est négative et la maladie cliniquement guérie. Cette positivité marche souvent, mais non toujours, de pair avec les réactions à la cardiolipine.

FUHNER et GAEHTGENS (56), en 1954, publient les résultats obtenus sur 8.700 sérums soumis à la PR, à la réaction de Kolmer, à la réaction de Wassermann aux extraits d'organes, à la réaction de Wassermann utilisant la cardiolipine et aux réactions de floculation (Citochol et Meinicke MKR II). En ce qui concerne la sensibilité, les résultats sont les suivants :

	Négatifs	Très positifs	Faiblement positifs ou douteux
Pallida-réaction	7.437	776	453
Kolmer	7.688	791	157
Was. card. lip.	7.958	604	144
Was. extr. d'org.	8.242	347	127
Floculations	7.990	316	295

Quant à la spécificité, les réactions positives n'étaient pas confirmées par l'examen clinique, ou d'autres réactions sérologiques dans : 0,08 % des cas pour la PR, 0,23 % pour la réaction de Kolmer,

0,03 % pour la réaction de Wassermann aux antigènes cardiolipidiques et 0,06 % pour les réactions de Wassermann aux extraits de cœur humain.

De ces différents travaux, il apparaît que la PR est douée d'une sensibilité satisfaisante. Son emploi fut conseillé à plusieurs reprises pour contrôler et corriger les éventuelles fausses réactions de la sérologie classique.

Néanmoins, certains auteurs lui reprochent une spécificité insuffisante : NAEGEL (3) et BRILL trouvent une PR positive dans d'assez nombreux cas de blennorragie. HEINEMANN (5) trouve 16 % de positivité dans les cas de malaria ; LAUBER (25) obtient 6,4 % de fausses réactions en cours de malariathérapie (contre cependant 21,6 à 70 % aux antigènes lipidiques).

FRIBOES et ZUNDEL (13) n'accordent pas à la PR une sensibilité supérieure aux autres réactions et l'accusent de donner fréquemment des réactions non spécifiques.

Cependant, FUHNER, bien qu'admettant certaines erreurs de la PR, estime que le pourcentage de réactions non spécifiques est compatible avec les exigences que l'on peut formuler vis-à-vis d'une réaction biologique de valeur.

B. Les résultats obtenus avec les antigènes utilisés en Italie.

Depuis 1948, le bilan des résultats obtenus est publié par de nombreux auteurs.

Les travaux de PUCCINELLI et PEZZI (29), PUCCINELLI et VIVARELLI (33), PANTI et ZAR (30), PAOLETTI (32), CODECA (38), constatent une spécificité et une sensibilité plus grande des réactions aux antigènes tréponémiques par rapport à la sérologie classique. Par ailleurs, les premières se positivent plus tôt que la seconde.

Si l'anticorps TL et L disparaissent simultanément après traitement d'une syphilis récente, à un stade plus tardif, l'anticorps antitréponémique paraît plus résistant (PANTI et ZAR, 31). Par contre, OLIVETTI (47) observe la persistance de l'anticorps TL dans 11,7 % seulement des syphilis traitées contre 62,5 % dans les cas traités tardivement ou irrégulièrement. Et PUCCINELLI (50), suivant 6 sujets anciens syphilitiques chez qui seul depuis plusieurs années persistait l'anticorps TL, peut constater chez quelques-uns de ces malades un certain nombre de manifestations pathologiques susceptibles d'être considé-

rées comme spécifiques (caractère clinique, prompt rémission dès le traitement antisiphilitique).

PAUTRIZEL (48) procède à une étude comparative des réactions aux antigènes tréponémiques (Pallignost) et des réactions aux antigènes cardiolipidiques (KLINE, VDRL, KOLMER), étude portant sur 6.531 sérums. Parmi ceux-ci 246 (soit 3,76 %) donnent des résultats discordants entre le Pallignost et les antigènes cardiolipidiques, tantôt en faveur du Pallignost, tantôt de la cardiolipine. Dans la grande majorité des cas, ce sont les sérums à faible teneur en anticorps et provenant de syphilitiques traités qui donnent cette dissociation. Lorsque le taux des anticorps est élevé, il y a toujours concordance. L'auteur trouve quelques différences d'avec les résultats obtenus par les Italiens, en ce qui concerne la syphilis congénitale, où la concordance est toujours retrouvée entre antigènes cardiolipidiques et antigènes tréponémiques.

SOHIER, BENAZET, BROTTES et THIVOLET introduisent un élément nouveau dans l'étude des antigènes tréponémiques. Admettant que le T.I.T. est actuellement la réaction la plus sûre pour le diagnostic de la syphilis, ils mettent en parallèle les réactions aux antigènes tréponémiques, la sérologie classique et le T.I.T. (52, 61). Pour 492 sérums ont été étudiés : PR (Pallignost), T.I.T., S.C. ; pour 360 PR et S.C. ; pour 14 PR et T.I.T. La suspension de tréponèmes de Reiter utilisée comme antigène donne des résultats identiques au T.I.T. dans 83,9 % des cas, comporte 6,8 % d'erreurs par défaut, peut fournir 2,2 % de résultats erronés par excès, apporte dans 18,9 % des cas la confirmation d'une atteinte syphilitique, soit ancienne (syphilis traitée), soit récente (syphilis primaire ou secondaire), alors que les anticorps immobilisants ne sont plus ou pas encore décelables.

Par contre, la comparaison du T.I.T. et de la sérologie classique indique : que pour 201 sérums donnant un T.I.T. positif et provenant de syphilitiques certains, on trouve 34 réactions négatives. En outre, on relève 18,9 % d'erreurs par excès de la S.C., mais cette dernière se montre plus sensible que le T.I.T. dans 3,8 % des cas (antécédents syphilitiques certains dans 11 cas sur 13).

En se référant au test de NELSON, les auteurs concluent que : — lorsque PR et S.C. sont positives, il s'agit de syphilis présente ou ancienne, sauf un pourcentage d'erreurs de 3,4 % ; — lorsque PR et S.C. sont négatives, la syphilis n'est pas en cause dans 96,8 % des cas ; — lorsque seule est positive la PR, il s'agit bien de syphilis pour

97,3 % des sérums testés. Il n'y aurait que 2,7 % des cas qui seraient considérés à tort comme provenant de syphilitiques.

Il ressort donc de l'ensemble de cette étude que la mise en œuvre d'une réaction de fixation du complément utilisant un antigène tréponémique apporte des correctifs de valeur aux insuffisances et aux excès des méthodes aux antigènes cardiolipidiques.

Dans la thèse du Docteur BROTTES (64), le nombre de sujets dont le sérum est soumis aux mêmes investigations que précédemment est porté à 1.008. Les résultats sont analogues aux précédents.

C'est pourquoi on peut être surpris des résultats publiés par KOLMER et coll. (19). Dans une étude portant sur 500 sérums et utilisant comme antigène des suspensions de divers Tréponèmes dont celui de REITER, les auteurs constatent que les réactions aux antigènes tréponémiques sont presque aussi fréquemment positives que les réactions de la S.C., dans les syphilis avérées. Par contre, les antigènes tréponémiques donnent 17 % de réactions faussement positives chez des sujets considérés, en tenant compte de la S.C., comme non atteints de syphilis, chez des paludéens par exemple. En fait (61), la comparaison avec la S.C. ne peut être rigoureuse, car nous avons vu que l'anticorps interrogé par les deux méthodes n'était pas le même. D'autre part, la souche de Tréponèmes utilisée était peut-être différente de la souche Reiter que l'on utilise dans les antigènes italiens en particulier. Enfin, il semble que certaines conditions doivent être réalisées pour obtenir des résultats valables : bonne qualité du complément et surtout sérums recueillis depuis peu.

Récemment, HARDY, BORNAND et DUREL (67) soumettant 472 sérums au T.I.T. et au BW-Pallignost, devaient confirmer les résultats satisfaisants obtenus avec les antigènes tréponémiques. Ici, la sensibilité du BW-Pallignost est de 95 %, sa spécificité de 92 %. Un certain nombre de discordances avec présence d'immobilisines et absence d'anticorps anti-tréponème spécifique dans le cas de syphilis congénitale, déjà notées par les auteurs italiens, sont retrouvées. De même, dans certains cas de syphilis primaire, l'apparition plus précoce de l'anticorps anti-tréponème spécifique est également signalée.

Enfin, MUTERMILCH et DELAVILLE étudient 151 sérums et 70 liquides céphalo-rachidiens. Pour les sérums, utilisant une réaction de fixation du complément en présence de Pallignost, ils accordent à ce dernier une sensibilité et une spécificité supérieures à celles de la S.C. Un certain nombre de T.I.T. sont mis en œuvre et donnent le plus

souvent des résultats analogues à ceux du Pallignost. Les L.C.R. sont soumis à une réaction d'agglutination de Tréponème de culture (suspension provenant des « Behring-Werke » de Marburg en Allemagne). 58 L.C.R. normaux n'ont pas donné de floculation, tandis que 11 L.C.R. provenant de syphilitiques ont tous donné une agglutination, c'est-à-dire un résultat positif. Les auteurs vont jusqu'à proposer la substitution du Pallignost au T.I.T, sauf dans les cas où le Pallignost est négatif. Alors seulement ils pensent devoir recourir au test de Nelson-Mayer.

Après l'isolement de l'antigène purifié (A.T.P.S.) et son étude expérimentale chez l'animal (D'ALESSANDRO et DARDANONI, 44), des sérums humains de syphilitiques à divers stades, sont soumis à la réaction de fixation du complément en présence de cet antigène protéique. Les résultats sont valables, mais la réaction est sensible au phénomène de zone. Au cours de ces mêmes recherches 19 sérums de pianniques donnent 15 réactions positives avec l'A.T.P.S. Le nombre de réactions positives pour le sérum de 19 lépreux est respectivement de : 9 pour la réaction de Kahn, 8 pour une suspension de Tréponèmes souche Reiter, 6 pour les réactions à la cardiolipine et 4 seulement pour les réactions utilisant l'A.T.P.S. Mais sans vouloir fixer d'emblée la valeur pratique de ce dernier produit, D'ALESSANDRO et DARDANONI se contentent tout d'abord de mettre l'accent sur le fait que cet antigène démontre l'existence d'anticorps autres que ceux révélés par les antigènes lipidiques et que les divers types d'anticorps peuvent avoir une signification différente. Sans prétendre résoudre le problème diagnostique, l'antigène protéique vise plutôt à étendre le champ de l'investigation sérologique.

PISU et MASTROMATTEO (70) testant 2.780 sérums en réaction de fixation du complément en présence d'une suspension de Tréponème (souche Reiter) et en présence d'A.T.P.S. accordent une sensibilité et une spécificité plus grandes au second antigène qu'au premier.

DEUXIÈME PARTIE

RECHERCHES PERSONNELLES

CHAPITRE PREMIER

LE BUT DE CES RECHERCHES

Nous avons pu constater en cours d'exposé de la première partie de ce travail que, depuis longtemps, l'utilisation d'antigènes tréponémiques, pour le diagnostic de la syphilis, avait retenu l'attention de nombreux auteurs. Malgré les critiques d'un petit nombre d'entre eux, la plupart ont émis une opinion favorable à leur utilisation.

La comparaison des résultats obtenus avec ceux de la S.C. et surtout avec ceux du test de Nelson-Mayer devait accroître l'intérêt et la précision de cette étude. Poursuivant les réactions de fixation du complément en présence de suspension tréponémique (Pallignost), nous avons ajouté quelques résultats au nombre déjà important d'examen sérologiques décrits dans la thèse de H. BROTTES.

Enfin, nous avons eu la possibilité d'utiliser dans nos réactions l'A.T.P.S., c'est-à-dire l'extrait protéique lui-même. Celui-ci nous a été très obligeamment fourni par le Professeur PONTECORVO, de l'Institut Sérothérapique de Naples, que nous tenons à remercier particulièrement ici.

Pour chacun de ces antigènes plusieurs techniques sérologiques ont été mises en œuvre afin de rechercher quelle était celle qui révélait avec le plus de fidélité l'anticorps tréponème spécifique.

Les travaux des auteurs italiens nous ont montré que la fraction anticorpale interrogée était différente selon la variété d'antigène mise

en présence du sérum suspect ; anticorps L pour les extraits d'organes ou la cardiolipine ; anticorps TL pour l'antigène protéique thermostable ; anticorps immobilisant pour le T.I.T.

Or, il se trouve que les divers anticorps n'apparaissent ni ne disparaissent pas en même temps au cours de l'infection syphilitique. Ainsi, on peut reprocher à l'anticorps immobilisant d'être absent au cours de la période primaire de l'infection tréponémique, mais on ne saurait considérer un T.I.T. négatif à cette période, comme une fausse réaction. Ce serait également une erreur d'accuser les réactions de fixation du complément en S.C., de virer plus tardivement que les réactions de floculation ou que les réactions de fixation du complément aux antigènes tréponémiques. C'est alors au clinicien à ne pas demander un test de Nelson-Mayer en période primaire, à ne pas s'étonner de certaines réactions négatives en S.C., réactions qui ultérieurement deviendront positives à leur tour. C'est pourquoi, en ce qui nous concerne, nous avons cru préférable, en tenant compte de ces faits, et afin de ne pas fausser les résultats statistiques, d'exiger de tous les sujets dont le sérum était examiné, une observation clinique détaillée. Par contre, même en possession des résultats du T.I.T., nous n'avons pas tenu compte des résultats fournis par les sérums au sujet desquels nous n'avons pu retrouver d'observation clinique. Même ainsi envisagée, on conçoit que la statistique ne possède qu'une valeur relative.

Pour juger de la spécificité d'un antigène, on peut l'utiliser en présence d'un lot de sérums appartenant à des sujets normaux. Il est également intéressant de le soumettre à l'épreuve de sérums provenant de sujets présentant certaines affections bien connues pour les fausses réactions qu'elles déterminent. C'est ce que nous avons cherché à faire.

Ainsi pouvions-nous, éventuellement, envisager l'étude d'un clavier sérologique systématique qui comprendrait, dans une de ses réactions au moins, l'emploi d'un antigène tréponème spécifique. Déjà, les premiers résultats obtenus dans ce même laboratoire avaient permis d'envisager une telle hypothèse (SOHIER R., BENAZET F., 62).

CHAPITRE II

MATERIEL D'ETUDE

Les investigations entreprises ont porté sur 392 sujets différents. Certains d'entre eux ayant subi plusieurs examens sérologiques à des intervalles de temps plus ou moins rapprochés, le nombre total de sérums examinés a été de 480 et ils se répartissent comme suit :

1° Un lot témoin comportant des sérums *a priori* négatifs eu égard aux antécédents des sujets dont ils provenaient :

a) 108 furent fournis à l'occasion d'une sérologie systématique chez 108 jeunes recrues de l'armée. Pour 104 furent mis en parallèle le Pallignost et l'A.T.P.S. en technique Kolmer (1) et la réaction de Kline diagnostic aux antigènes cardiolipidiques; pour 4 le P_{gk}, l'A.T.P.S._k et les réactions de la sérologie classique aux antigènes cardiolipidiques, habituellement pratiquées au laboratoire de sérologie de l'Hôpital militaire Des Genettes :
KLINE, KAHN, KOLMER, DEBAINS.

b) 71 sérums, envoyés au laboratoire pour examen systématique. Ces sujets hospitalisés dans divers services n'étaient pas suspects d'infection tréponémique ni d'affection susceptible d'entraîner des réactions biologiques faussement positives. Tous furent soumis au P_{gk}, à l'A.T.P.S._k et à la S.C. ; 8 d'entre eux furent en plus testés au Pallignost technique originale et à l'A.T.P.S. technique originale (1).

Pour aucun des sérums de ce lot ne fut pratiqué le T.I.T.

(1) Nous désignerons en abréviation : Pallignost technique Kolmer par P_{gk} ; A.T.P.S. technique Kolmer par A.T.P.S._k ; Pallignost technique originale par P_{go} ; A.T.P.S. technique originale par A.T.P.S._o.

2^o Un groupe de 301 sérums provenant de 213 sujets suspects de syphilis ou d'affections connues pour les perturbations sérologiques qu'elles entraînent. L'existence d'un T.I.T. contemporain a permis une comparaison des résultats obtenus pour 199 sérums. Dans les autres cas, la syphilis a pu être affirmée par des arguments d'ordre clinique et bactériologique, ou par l'existence d'un T.I.T. positif dans les antécédents. La S.C. (KLINE, KAHN, KOLMER et DEBAINS), le P_{gk}, l'A.T.P.S.k furent mis en œuvre pour tous, le P_{go} et l'A.T.P.S.o pour un certain nombre.

La plupart de ces sérums provenaient du service de Monsieur le Médecin-Commandant OLIVIER (Dermato-vénérologie) et de celui de Monsieur le Professeur GATE (Clinique dermato-vénérologique de l'Antiquaille) que nous remercions particulièrement, car ils nous ont fourni l'essentiel des éléments de cette étude.

Les autres sérums, enfin, nous sont parvenus de l'Hôpital Départemental du Vinatier (Docteur REQUET) et de l'Hôpital Des Genettes : Service des Contagieux (Professeur SOHIER), Pneumo-phtisiologie (Docteur BOUCHER), Neuro-psychiatrie (Docteur FAVIER), Chirurgie (Professeur SIFFRE), Médecine générale (Professeur CAMELIN).

CHAPITRE III

METHODES

I. — LE MATÉRIEL ANTIGÉNIQUE

1) Le Pallignost nous a été obligeamment fourni par le Professeur DE BARBIERI, de l'Institut Sérothérapique de Milan, que nous remercions particulièrement.

L'aspect du produit est celui d'un liquide légèrement opalescent. Cette opalescence gêne quelquefois la lecture des réactions lorsque l'hémolyse est presque totale. Il présente une certaine tendance à la sédimentation, au bout d'un certain temps, aussi une agitation énergique est-elle nécessaire avant de l'employer.

Au microscope à fond noir, l'antigène apparaît comme une suspension de Tréponèmes immobiles, mais ayant bien conservé leurs caractères morphologiques. Ceux-ci sont d'ailleurs assez voisins de ceux du Tréponème pâle. On note l'existence d'agglutinats de corps spirochètiens. Les gros agglutinats sont peu fréquents. Ceux d'importance moyenne, par contre, ne sont pas rares.

Reprenant une étude déjà envisagée dans la thèse de H. BROTTES, nous avons cherché à séparer par centrifugation (7.000 tours/minute pendant 15 minutes) les Tréponèmes du milieu où ils se trouvent en suspension. Nous avons alors étudié l'activité antigénique respective: de l'antigène complet, du surnageant, d'un culot de centrifugation remis en suspension dans une quantité équivalente d'eau physiologique, d'un culot de centrifugation remis en suspension dans une quantité équivalente d'eau physiologique phéniquée à 0,3 % (1).

(1) Nous pensions alors que l'antigène Pallignost était une suspension de Tréponèmes en eau physiologique phéniquée à 0,3 % (comme le Pallidantigen), alors qu'il s'agit d'une suspension phéniquée à 0,5 %.

Après titrage du complément (technique Kolmer à doses réduites) en présence de chacun de ces éléments, on évalua la sensibilité de ceux-ci vis-à-vis d'une cinquantaine de sérums positifs. L'intensité de positivité des réactions allait toujours en croissant dans l'ordre suivant: culot en eau physiologique (peu de réactions positives), culot en eau physiologique phéniquée (la positivité est déjà nette), surnageant, enfin antigène complet. L'activité antigénique du surnageant est presque aussi importante que celle de l'antigène complet. On peut donc admettre que l'activité du Pallignost est en grande partie liée à une substance soluble dans l'eau physiologique phéniquée.

Si l'eau physiologique phéniquée a un certain pouvoir anti-complémentaire (ceci ayant été prouvé par un titrage comparatif du complément en présence d'eau physiologique d'une part, et d'eau physiologique phéniquée d'autre part), il a été vérifié qu'elle était dépourvue d'activité antigénique propre.

Le Pallignost s'emploie pur dans les réactions.

2) L'A.T.P.S. (Antigene treponemico proteico soluble) préparé par l'Institut Sérothérapique de Naples, se présente également sous la forme d'un liquide légèrement opalescent.

Au microscope à fond noir, il est possible de mettre en évidence quelques Tréponèmes de même aspect que ceux observés dans le Pallignost mais en nombre beaucoup moins grand. On en compte environ une dizaine par champ (grossissant 300 fois, microscope binoculaire, objectif 40, oculaire 5).

Cet antigène, lorsqu'il est pur, est pratiquement dépourvu d'activité anticomplémentaire. Un titrage du complément en présence d'eau physiologique ou d'A.T.P.S., ne montre pas de différence. Un lot pour lequel nous avons eu la surprise de constater un pouvoir anticomplémentaire supérieur à celui du Pallignost, était souillé. Le germe en cause, mobile, fut ensemencé sur milieu aéro-anaérobie (milieu de Bonnel), puis repiqué et identifié : il s'agissait d'un *B. foecalis*. Les divers flacons du même lot étaient souillés par le même germe. Quelques flacons de ce lot furent néanmoins utilisables, l'activité anticomplémentaire étant très réduite à partir d'une dilution au 1/8 et les propriétés antigéniques étant pratiquement conservées.

L'A.T.P.S. s'utilise dilué au 1/8, au 1/16, et même au 1/32 il est encore capable de révéler de nombreuses réactions positives.

II. — LES TECHNIQUES

A. *Les techniques originales*

Les Instituts italiens proposent aux laboratoires utilisant leurs antigènes, une technique déterminée. C'est ce que nous avons appelé les techniques originales et que, dans un certain nombre de cas, nous avons mis en parallèle avec d'autres.

1) Pour l'antigène Pallignost, on doit utiliser un complément à 10 %. Nous avons eu recours à la conservation par congélation du complément pur de cobaye. Le sérum hémolytique utilisé était celui délivré par l'Institut Pasteur de Paris. Un titrage préalable montra que pour obtenir 1 unité de sérum hémolytique dans 0,5 cc, il fallait diluer ce dernier au 1/6.000.

a) Titrage du complément du jour. Au moment de l'emploi, la quantité nécessaire de complément est mise à décongeler lentement sur la table du laboratoire, puis diluée à raison de 1 partie de complément pur, pour 9 parties d'eau physiologique tamponnée.

— On dispose de 10 tubes. Dans chacun d'eux sont successivement réparties : IV gouttes d'antigène, II gouttes de sérum normal inactivé et des doses croissantes de complément à 10 % en augmentant de une goutte d'un tube au suivant et en plaçant ainsi I goutte dans le premier et X gouttes dans le tube n° 10.

— Séjour de 30 minutes au bain-marie à 37°.

— On répartit ensuite dans chaque tube XX gouttes d'hématies sensibilisées : X gouttes de globules rouges de Mouton à 2 % du culot et X gouttes de sérum hémolytique à 1/2.000 (3 unités dans 0,5 cc).

— Lecture après une heure au bain-marie à 37°. L'unité de complément correspond au nombre minimum de gouttes placées dans le tube présentant une hémolyse totale. Pour la réaction, l'utilisation d'une « grosse unité » est recommandée. Si donc le premier tube totalement hémolysé est le n° 5, les réactions se feront en présence de VI gouttes de complément à 10 %.

En réalité, les auteurs italiens utilisent 9 tubes au lieu de 10, plaçant II gouttes de complément à 10 % au lieu de I, dans le

premier tube ; le tube n° 9 a donc X gouttes de complément et correspond à notre tube n° 10. Nous avons préféré utiliser 10 tubes ; ainsi le n° du premier tube hémolysé totalement est le même que le nombre de gouttes correspondant à 1 unité de complément et surtout si ce dernier est d'excellente qualité, l'hémolyse peut être totale ou presque totale avec II gouttes de complément.

b) Exécution de la réaction.

— Pour chaque tube-réaction, on dispose :

II gouttes de sérum pur à expertiser. Il a été inactivé à 56° pendant 30 minutes.

IV gouttes d'antigène.

I grosse unité de complément à 10 %.

— Fixation du complément pendant 30 minutes au bain-marie à 37°.

— On ajoute alors XX gouttes d'hématies sensibilisées : X gouttes de globules rouges de Mouton à 2 % du culot et X gouttes de sérum hémolytique à 1/2.000.

Nous avons pu utiliser ici sans inconvénient le rhéomètre de Vernes étalonné à I cc pour répartir les hématies sensibilisées. Ceci permet un gain de temps appréciable et évite un séjour prolongé des réactions sur la table du laboratoire, si leur nombre est important.

— Lecture après 30 minutes de bain-marie à 37°, après quoi les réactions sont à nouveau placées dans le bain-marie et de nouveau lues après un séjour de 30 minutes. Ensuite, elles sont placées à la glacière à 6 ou 8° C et interprétées une troisième fois après 18 heures. Généralement, les résultats varient peu entre la deuxième et la troisième lecture, mais, pour cette dernière, l'appréciation du degré d'hémolyse est plus facile du fait de la sédimentation des hématies non hémolysées.

2) L'A.T.P.S. étant en principe dépourvu de pouvoir anticomplémentaire, le titrage du sérum hémolytique et celui du complément ne se font pas en présence d'antigène. Un titrage préalable nous montra alors, que, pour obtenir deux unités de sérum hémolytique dans un volume de 0,5 cc, il convenait de diluer le sérum hémolytique

de l'Institut Pasteur au 1/1.800. Ici, la dilution du complément en vue du titrage se faisant au 1/30, nous avons pu utiliser un complément de cobaye conservé en solution hypertonique de Mounier.

a) Titrage du complément. Il s'effectue dans une série de 10 tubes, en présence d'un volume constant total. Ce volume est soit de 1,5 cc, soit de 3 cc (1), toutes les proportions étant gardées. Afin de pouvoir utiliser la répartition par goutte, nous avons choisi le volume total de 3 cc. Dans chaque tube, on dispose :

— des quantités croissantes de complément au 1/30 en commençant par IV gouttes dans le tube n° 1 et en augmentant de I goutte d'un tube au suivant. Le tube n° 10 a ainsi XIII gouttes de C'.

— X gouttes de sérum hémolytique au 1/1.800.

— X gouttes de globules rouges de Mouton à 2 % du culot.

— On complète avec de l'eau physiologique pour le volume de 3 cc.

La lecture s'effectue après 1 heure de bain-marie à 37°.

Selon les auteurs même de la technique pour que la réaction ait lieu dans de bonnes conditions, il faut que, lors du titrage, le premier tube présentant une hémolyse totale soit le n° 5, 6 ou 7. Pour la réaction, on dilue le complément de telle sorte que 2 unités soient contenues dans 1 cc suivant le schéma :

Unité de C' correspondant à :	C' au 1/30 :	Eau physiologique :
0,400 (t. n° 5)	0,80	0,20
0,450 (t. n° 6)	0,90	0,10
0,500 (t. n° 7)	1	0

b) Exécution de la réaction :

— Pour chaque réaction, on dispose de deux séries de 3 tubes. Chacun des 3 tubes correspond respectivement à une dilution de sérum au 1/5, au 1/20 et au 1/80 ; chacune des séries correspond

(1) I goutte = 0,05 cc.

à l'utilisation du même antigène à des dilutions différentes : l'une au 1/8, l'autre au 1/16. Nous avons, à l'occasion de quelques réactions, ajouté une série supplémentaire, en présence de l'antigène dilué au 1/32 et pour chacune des trois séries un tube supplémentaire pour lequel le sérum expertisé était pur.

— On dispose donc dans chaque tube :

0,1 d'antigène (au 1/8, au 1/16 ou au 1/32, selon la série).

0,1 de sérum inactivé à 56° pendant 30 minutes (pur ou dilué au 1/5, au 1/20 et au 1/80 pour chacun des quatre tubes de la même série).

0,2 de C' dilué de telle sorte que 1 cc renferme 2 unités.

— Fixation du complément à 4 ou 5° C pendant 12 heures au frigidaire.

— On ajoute ensuite dans chaque tube :

0,1 de sérum hémolytique antimouton de Cheval, dilué au 1/1.800.

0,1 de globules rouges de Mouton à 2 % du culot.

— La lecture se fait après hémolyse totale des témoins et la notation de 0, lorsque l'hémolyse est totale, à ++++ lorsqu'elle est nulle, correspond à la négativité et à la positivité de la réaction.

Bien entendu, ici, comme dans la Pgo, nous utilisons les témoins généraux habituels : témoin système hémolytique, témoin globules rouges, témoin antigène, ainsi qu'un témoin sérum pour chaque réaction.

B. *Technique Kolmer : méthode simplifiée à doses réduites au 1/5 de l'Institut Pasteur.*

Cette technique a l'avantage de limiter l'importance des réactifs mis en œuvre, réalisant grâce à la technique dite à la goutte une économie non négligeable de ces éléments.

a) *Titration du complément :*

— 5 tubes dans lesquels on dispose II gouttes d'antigène et des quantités croissantes de C' au 1/50, soit : II, III, IV, V et VI gouttes. On complète avec de l'eau physiologique pour un volume total de VIII gouttes.

— Séjour de 1 heure au bain-marie à 37° pour réaliser l'équivalence du temps de fixation.

— Adjonction du couple hémolytique : G.R. de Mouton à 2 % du culot sensibilisés à parties égales avec 2 unités de sérum hémolytique = IV gouttes.

— Lecture après 1 heure au bain-marie à 37°.

La dose minima, soit l'unité de complément, est indiquée par le tube en contenant la plus faible quantité et présentant une hémolyse totale. Nous avons utilisé au cours de nos réactions 2 unités de complément dans 0,4 cc, tant en présence d'antigène Pallignost que d'antigène A.T.P.S.

b) Exécution de la réaction :

— Pour chaque tube à réaction, on dispose :

I goutte de sérum pur inactivé à 56° pendant 30 minutes.

II gouttes de suspension antigénique.

VIII gouttes (0,4 cc) de C' selon son titre.

A chaque tube-réaction correspond un tube témoin-sérum dans lequel II gouttes d'eau physiologique remplacent l'antigène.

— Fixation du complément pendant 12 à 16 heures dans une glacière à 6 à 8° C, complétée par 10 minutes au bain-marie à 37°.

— Ajouter IV gouttes du couple hémolytique. Mettre dans un bain-marie à 37°.

— Lecture des résultats après la lyse complète des témoins généraux, en principe toujours après 30 minutes de séjour au bain-marie. Les résultats sont notés de façon habituelle de 0 à + + + +.

c) Titrage de l'antigène :

En ce qui concerne l'antigène Pallignost, nous avons continué à l'employer pur.

Pour l'A.T.P.S., un titrage de Boerner et Luckens en présence d'un sérum positif montra qu'il convenait d'adopter une dilution de l'antigène au 1/4 ou même au 1/8 pour obtenir une sensibilité satisfaisante dans la technique. La dilution de l'A.T.P.S. au 1/8, tout en conservant au produit une sensibilité suffisante, a l'avantage d'écarter le pouvoir anticomplémentaire que l'on peut rencontrer dans certains lots.

C. Technique Kolmer à doses réduites avec fixation à chaud.

Nous avons, pendant un certain temps, associé aux techniques précédentes, une technique Kolmer à doses réduites, en tous points semblable à la précédente, sauf en ce qui concerne le temps de fixation de la réaction. Nous remplaçons la fixation du C' à froid, pendant 12 à 16 heures, par une fixation à chaud (bain-marie à 37°), pendant un temps égal à celui de la fixation du C' pour le titrage du complément du jour, soit 1 heure. Souvent, la sensibilité de cette technique nous est apparue insuffisante et nous n'avons pas jugé utile de la poursuivre.

III. — LES SÉRUMS

Les sérums doivent être prélevés aseptiquement chez des sujets à jeûn. Après coagulation du sang et rétraction du caillot, la conservation se fait à la glacière. Le sérum est décanté au moment de l'emploi, puis inactivé à 56° pendant 30 minutes.

Comme il avait été déjà signalé dans la thèse de H. BROTTES, on peut assister à certaines modifications des sérums vieilliss. On a aussi noté que les sérums conservés à la glacière dans les conditions habituelles devenaient positifs après un certain temps. Ceci a été observé en présence d'antigène Pallignost en technique Kolmer à doses réduites. Ayant ainsi constaté des positivités inattendues, nous avons voulu retrouver le fait à l'occasion d'une étude systématique et en mettant en parallèle plusieurs techniques.

A cette occasion, nous choisissons donc 10 sérums d'origines diverses (6 sujets normaux, 1 brucellose, 1 hépatite ictérique, 1 femme enceinte, enfin 1 ancien syphilitique précocement traité et chez qui tous les examens sérologiques avaient été positifs, puis s'étaient négativés y compris le T.I.T.). Ces 10 sérums ayant été inactivés à 56° C pendant 30 minutes, chacun d'eux est réparti en deux tubes. L'un sera réchauffé 10 minutes à 56° C avant chaque réaction, l'autre après l'inactivation initiale ne sera plus réchauffé.

Les techniques utilisées sont :

— Pour le Pallignost : la technique dite originale, la technique de Kolmer à doses réduites avec fixation du complément à froid, et celle

avec fixation du complément par un séjour de 1 heure au bain-marie à 37°.

— Pour l'A.T.P.S. : la technique originale, la technique Kolmer avec fixation à froid et celle avec fixation à chaud.

— Pour l'antigène cardiolipidique (Institut Pasteur), la technique Kolmer avec fixation à froid.

Jusqu'au septième jour suivant le prélèvement du sérum tout est négatif.

Le septième jour, et sans que l'origine du sérum ait une importance apparente, la technique Kolmer en présence d'antigène Pallignost avec fixation à froid montre dans 7 réactions sur 20 (5 pour les sérums réchauffés, 2 pour les non réchauffés) un résultat positif allant de $\pm$ à $++$. Le dixième jour, 13 réactions sur 20 pour la même technique sont positives; 5 fois ces positivités atteignent $++++$. Le quatorzième jour, toutes les réactions montrent que le sérum est devenu anticomplémentaire, sauf pour deux cas où l'on note encore un résultat positif à $++++$.

L'antigène Pallignost en technique originale ne montre que une fois $+$ et deux fois $\pm$ le dixième jour, et le quatorzième jour tous les sérums sont devenus anticomplémentaires.

Les réactions en présence d'A.T.P.S. deviennent anticomplémentaires et ne se positivent pas, quelle que soit la technique utilisée.

La cardiolipine donne un fois sur 20 réactions une positivité à $+$ le dixième jour, puis tous les sérums deviennent anticomplémentaires le quatorzième jour.

Les sérums en P_{gk} avec fixation à chaud étaient tous négatifs le 10^e jour. Nous n'avons pas poursuivi vu la quantité limitée de sérums restant pour les autres réactions qui nous intéressaient davantage.

Ces quelques résultats nous montrent donc l'intérêt qu'il y a à utiliser des sérums fraîchement prélevés, si l'on veut éviter certaines réactions non spécifiques.

Pour expliquer ces phénomènes on doit les rapprocher d'autres constatations faites en pratiquant la technique Kolmer à doses réduites avec fixation à froid :

— Un titrage de C' fait selon le mode habituel et le même titrage réalisé dans les conditions de la réaction (fixation à froid pendant

12 à 16 heures au lieu de la fixation de 1 heure au bain-marie à 37°) ne donnent pas les mêmes résultats : l'unité de C' est plus faible pour le premier que pour le second. La même expérience pratiquée cette fois soit en présence d'antigène cardiolipidique, soit d'eau physiologique, soit d'eau physiologique phéniquée à 0,3 %, ces divers éléments étant substitués alors à l'antigène tréponémique, montre que pour chacun des trois cas envisagés, l'unité de C' est pratiquement la même que la fixation de ce dernier soit réalisée à froid ou à chaud.

— Si, au cours des réactions, 3 tubes témoins système hémolytique sont respectivement mis en présence de 2, 1 et 1/2 unité de C', si les mêmes quantités de C' sont réparties dans 3 tubes témoins antigènes, on constate que : — les témoins en présence de deux unités de C' sont hémolysés, — ceux en présence de 1/2 unité de C' ne le sont jamais, — le témoin système hémolytique avec 1 unité de C' l'est presque toujours, — le témoin antigène avec une unité de C' ne l'est presque jamais.

— Ces faits ne sont pas retrouvés pour l'antigène A.T.P.S.

Tout se passe donc comme si pendant la fixation à froid la suspension antigénique de Tréponème de REITER fixait ou détruisait une partie de C'. Il y a donc proportionnellement moins de complément dans le tube réaction que dans le tube témoin-sérum. Il suffit alors d'un pouvoir anticomplémentaire minime du sérum pour donner un résultat positif dans le tube-réaction, l'hémolyse étant totale dans le tube témoin sérum. L'hémolyse sera également totale dans le tube témoin antigène où il n'y a pas de sérum. Ainsi peuvent s'interpréter les réactions positives à tort pour les sérums vieillis en technique P_{gk}.

RESULTATS

1. — SÉRUMS SOUMIS A LA SÉROLOGIE CLASSIQUE (ANTIGÈNES CARDIOLIPIDIQUES) ET AUX RÉACTIONS UTILISANT LES ANTIGÈNES TRÉPONÉMIQUES. 281.

1) Pour 102 sérums l'examen sérologique avait été demandé soit pour confirmation sérologique d'un diagnostic clinique de syphilis, soit pour suivre l'évolution d'une syphilis connue, soit pour éliminer cette affection chez des sujets ayant contracté une autre maladie vénérienne, soit enfin pour suivre le « BW » chez des malades non suspects de spécificité, mais présentant une des affections connues pour les perturbations sérologiques qu'elles entraînent.

Les résultats se décomposent comme suit :

- S.C. = +, P_{gk} = +, A.T.P.S.k = + : 14 cas.
 - 13 de ces sujets étaient des syphilitiques. 5 de ces sérums examinés en outre en techniques originales (Pallignost et A.T.P.S.) donnèrent des résultats positifs.
 - 1 réaction non spécifique était observée chez un sujet atteint de pneumopathie d'allure virale.
- S.C. = +, P_{gk} = +, A.T.P.S.k = 0 : 24 cas.
 - 15 fois la S.C. était positive à au moins 1 réaction de floculation et d'hémolyse associées. 13 de ces sérums provenaient de syphilitiques ; soumis aux techniques originales, 7 d'entre eux donnèrent en P_{go} 5 positifs, 1 douteux, 1 négatif, en A.T.P.S.o 4 positifs et 3 négatifs. Les deux derniers sérums avaient été fournis à une semaine d'intervalle par un sujet paludéen.
 - 2 fois la S.C. était positive aux réactions de floculation seulement. Il s'agissait de syphilitiques.
 - 7 fois une seule réaction de floculation était positive en S.C. pour : 1 syphilitique avec P_{go} et A.T.P.S.o positifs ; — 6 sujets atteints d'affections diverses : végétations vénériennes,

pneumonie à virus, tuberculose pulmonaire, paludisme (2 cas), adéolymphoïdite ; 4 sérums testés en Pgo et en A.T.P.S.o fournirent curieusement le même résultat : 3 négatifs (paludisme, adéolymphoïdite, végétations vénériennes) et 1 positif (pneumonie à virus).

— S.C. = +, Pgk = 0, A.T.P.S.k = 0 : 47 cas.

— 12 sujets étaient des syphilitiques déjà traités. Sur 9 de ces sérums examinés en techniques originales on relève 4 Pgo positifs, 1 douteux, 4 négatifs, 3 A.T.P.S.o positifs et 6 négatifs.

— 35 cas étaient de fausses réactions de la S.C. : dues 1 fois à une réaction d'hémolyse, 1 fois à une réaction de Kline et de Kahn associées, 33 fois à une réaction de floculation isolée (Kahn standard pour la plupart). Ces cas correspondent à des affections diverses : ornithose, bronchite, pneumonie à pneumocoque, grippe, tuberculose, uréthrite gonococcique, végétations vénériennes, abcès du scrotum, eczéma, herpès, éruption médicamenteuse, paludisme, angine à fuso-spirochètes, néphrite hématurique, mononucléose infectieuse.

— S.C. = 0, Pgk = +, A.T.P.S.k = 0 : 4 cas.

Il s'agissait d'anciens syphilitiques. Deux sérums testés en techniques originales donnèrent 2 Pgo positifs et aussi 2 A.T.P.S.o positifs.

— S.C. = 0, Pgk = +, A.T.P.S.k = + : 1 cas.

Le sérum appartenait à un ancien syphilitique.

— S.C. = +, Pgk = 0, A.T.P.S.k = + : 2 cas.

Il s'agissait d'anciens syphilitiques où d'ailleurs Pgo et A.T.P.S.o se retrouvèrent positifs.

— S.C. = 0, Pgk = 0, A.T.P.S.k = + : 1 cas, ancien syphilitique.

— S.C. = 0, Pgk = 0, A.T.P.S.k = 0 : 9 cas dont 8 anciens syphilitiques correctement traités. 4 de ces sérums testés en techniques originales, donnèrent autant de réactions négatives.

2) - a) 75 sérums provenant de sujets non atteints d'infection syphilitique, ni d'affections connues pour déterminer de fausses

réactions, furent négatifs en S.C. (Kline, Kahn, Kolmer et Debains) en P_{gk} et en A.T.P.S.k. 8 d'entre eux soumis en outre au P_{go} et à l'A.T.P.S.o étaient aussi négatifs.

- b) 104 sérums prélevés chez de jeunes recrues, sans antécédents vénériens connus soumis à la réaction de Kline diagnostic se révélèrent négatifs, ainsi qu'en P_{gk} et A.T.P.S.k.

Ce lot constituait en quelque sorte un lot témoin.

Encore que le nombre de sérums examinés soit faible il ressort de l'exposé quelque peu aride des résultats ci-dessus, quelques notions essentielles. Ainsi que nous l'avons déjà annoncé les critères de l'infection syphilitique sur lesquels nous nous sommes basés sont d'ordre clinique, bactériologique et même sérologique, puisque dans un grand nombre de cas un T.I.T. antérieur confirmait la notion de syphilis.

La sensibilité de la S.C. (40 réactions positives chez des sujets ayant contracté un jour la syphilis) où 4 réactions sont mises en œuvre est plus grande que celle de P_{gk} (26 seulement) et que celle de l'A.T.P.S.k (15 positifs). Cette comparaison a un intérêt relatif, en l'absence du T.I.T., puisque les sujets étaient pour la plupart des syphilitiques traités depuis plus ou moins longtemps et que les anticorps interrogés sont différents.

Par contre la comparaison entre A.T.P.S. et P_g revêt un certain intérêt ; P_{gk} compte 15 cas positifs pendant que P_{go} en a 19. Tandis que A.T.P.S.k pour les mêmes sujets révèle 7 positifs, A.T.P.S.o en compte 17.

La spécificité du P_{gk} et à plus forte raison de l'A.T.P.S.k est ici supérieure à celle de la S.C., même en minimisant l'importance du nombre de réactions de floculation isolément positives à tort. Cependant le P_g et l'A.T.P.S. peuvent donner quelques fausses réactions positives. Lorsque en présence de réactions non spécifiques P_{gk} et P_{go} ont été comparés, 3 fois sur 4, P_{go} a corrigé une erreur par excès de P_{gk} et 1 fois l'a répétée. Dans ce même cas (pneum. à virus) l'A.T.P.S.o a aussi donné une réaction positive à tort ; dans les 3 autres cas il était négatif.

II. — SÉRUMS SOUMIS AU T.I.T. (1), A LA SÉROLOGIE CLASSIQUE (ANTIGÈNES CARDIOLIPIDIQUES) ET AUX RÉACTIONS UTILISANT LES ANTIGÈNES TRÉPONÉMIQUES (PALLIGNOST ET A.T.P.S.) : 199.

A. *Sérums soumis au T.I.T., à la S.C., au Pgk et à l'A.T.P.S.k* : 199.

Chacune des réactions entrant dans cette série a pu être comparée à un T.I.T. contemporain. Or il semble bien actuellement que le test de NELSON-MAYER soit l'élément diagnostique le plus sûr de l'infection syphilitique. En tenant compte des particularités évolutives du test d'immobilisation au cours de la syphilis, il est donc permis de s'y référer pour étudier la valeur d'autres réactions moins spécifiques.

Nous avons donc fait entrer nos résultats dans une étude statistique en se rapportant au T.I.T. Ce dernier, ainsi qu'il est maintenant classique, a été compté positif pour 50 % et au-dessus, d'immobilisation spécifique. Nous avons d'autre part considéré comme positive toute réaction d'hémolyse ou de floculation à + et au-dessus, et comme négatives les réactions négatives ou douteuses. Dans la discussion de chaque type de méthode, nous avons tenu compte du fait que la S.C. mettait en œuvre 4 réactions (2 floculations et 2 hémolyses).

Les résultats obtenus peuvent se résumer ainsi :

Réactions aux antigènes cardio-										
lipidiques (S.C.)	+	+	0	+	0	0	+	0	+	0
Réactions avec l'antigène										
Pallignost (Pgk)	+	+	+	0	+	0	0	+	+	0
Réactions avec l'antigène										
A.T.P.S. (A.T.P.S.k)	+	0	0	0	+	0	0	0	0	0
Test de NELSON-MAYER										
(T.I.T.)	+	+	+	+	+	+	0	0	0	0
Nombre de sérums donnant les										
résultats indiqués ci-dessus..	52	31	9	16	1	8	30	5	9	38

(1) La plus grande partie des T.I.T. entrant dans cette statistique ont été effectués au Laboratoire d'Hygiène de la Faculté de Médecine (Professeur SOHIER). Quelques-uns ont été réalisés à l'Institut bactériologique de Lyon (Professeur SEDALLIAN).

1 - SENSIBILITÉ DES RÉACTIONS :

a) *Réactions à l'antigène Palignost*. Nombre de P_{gk} positifs en même temps que le T.I.T. : 93. Mais le T.I.T. est positif en dehors du P_{gk} 24 fois. Donc la sensibilité du P_{gk} est de 79,5 %.

b) *Réactions à la cardioline* : En présence des 117 T.I.T. positifs la S.C. révèle une positivité 99 fois, lui donnant donc une sensibilité de 84,6 %.

Mais on remarque que parmi les 99 S.C. +, pour montrer cette positivité :

- Il y a au moins une réaction de floculation et d'hémolyse positives ensemble : 81 fois.
- Il y a deux réactions de floculation associées : 9 fois.
- Quand une seule des quatre réactions est positive, 9 fois, il s'agit : dans 7 cas d'une réaction de floculation ;
dans 2 cas d'une réaction d'hémolyse.

Les réactions d'hémolyse sont donc 83 fois positives, ce qui leur confère une sensibilité de 70,9 %, tandis que les réactions de floculation le sont 97 fois, leur donnant une sensibilité de 82,9 %.

c) *Sensibilité P_{gk} et S.C. associés* : on relève les deux types de réaction ou l'un des deux dans 109 cas sur 117 T.I.T. positifs donnant une sensibilité de 93,2 %.

d) *Sensibilité de l'A.T.P.S.k* : elle est faible puisque en face des 117 T.I.T. positifs on ne relève que 53 A.T.P.S.k positifs, et de l'ordre de 45,4 %. En fait nous verrons que la technique originale permet dans bon nombre de cas, de corriger ces erreurs par défaut.

2 - SPÉCIFICITÉ DES RÉACTIONS : Nombre de T.I.T. négatifs : 82.

a) *Antigène Palignost* : le nombre de Palignost négatifs est concurremment de 68. Donc dans 14 cas (soit 17,5 %) on a P_{gk} = + et T.I.T. = 0 ; mais dans 8 cas, il s'agissait de syphilitiques anciens et l'on ne pouvait accuser le P_{gk} de manquer de spécificité. Enfin pour 1 cas la syphilis n'était pas certaine, mais de sérieux doutes subsistaient (la malade avait reçu un traitement bismutique prolongé). Nous l'avons donc également éliminé. Restaient donc 73 T.I.T. = 0 pour 68 P_{gk} = 0 soit une spécificité de 93,2 % et un pourcentage d'erreurs par excès de 6,8 %.

b) *Antigène cardiolipidique* : La S.C. fut négative 43 fois donnant 47,6 % d'erreurs par excès. Mais sur les 39 discordances 10 fois il s'agissait de syphilitiques anciens. Donc le pourcentage de fausses réactions tombe à 40,3 %. Mais sur 29 réactions positives à tort de la S.C. il y a en réalité, en tenant compte des 4 réactions mises en œuvre : 29 fausses réactions de floculation (Kahn pour la plupart) et 4 fausses réactions d'hémolyse. Donc les réactions de floculation donnent 40,3 % de fausses positivités et les réactions d'hémolyse 5,6 % seulement.

c) *Spécificité P_{gk} et S.C. associés*. Sur 82 sérums envisagés et où le T.I.T. est négatif, on ne trouve que 9 cas où P_{gk} et S.C. sont positifs ensemble et parmi ces derniers 5 sérums proviennent de syphilitiques anciens. Donc lorsque P_{gk} et S.C. sont positifs ensemble il s'agit à coup sûr de syphilis sauf dans un pourcentage de 4,9 % des cas.

d) *Spécificité de l'A.T.P.S.k*. Il n'a pas été trouvé d'AT.P.S.k positif en présence d'un T.I.T. négatif. On ne saurait cependant conclure à l'absence totale d'erreurs par excès, le nombre de sérums examinés étant relativement peu important. Nous avons constaté de plus que la sensibilité de la technique était nettement insuffisante. Enfin quelques erreurs par excès ont été notées au chapitre précédent.

B. ÉTUDE COMPARÉE DES RÉSULTATS OBTENUS EN PRÉSENCE D'ANTIGÈNES TRÉPONÉMIQUES, EN TECHNIQUE KOLMER ET EN TECHNIQUES DITES ORIGINALES : 67 cas.

Pour des raisons d'ordre pratique, les antigènes tréponémiques avaient tout d'abord été utilisés en présence de la technique KOLMER avec fixation à froid. Celle-ci était déjà pratiquée au laboratoire avec les antigènes cardiolipidiques ; elle permettait donc une comparaison plus facile. Enfin la faible quantité de réactifs nécessaires en faisait une méthode intéressante et praticable même en présence seulement de faibles quantités de sérums. La simplicité de la technique en comparaison de celles proposées par les Instituts Italiens, constituait un élément de plus en sa faveur.

Malgré un titrage préalable par la méthode de BOERNER et LUCKENS, l'A.T.P.S. faisait preuve dès le début de son utilisation

d'un certain défaut de sensibilité. Les auteurs italiens avaient déjà attiré l'attention sur la fréquence des phénomènes de zone observés dans les réactions employant cet antigène. Nous avons pu remarquer d'ailleurs, dans quelques cas, une réaction négative en technique KOLMER qualitative, être positive en technique KOLMER dite quantitative où le sérum est soumis à des dilutions successives.

La même étude comparative entre la technique KOLMER et la technique originale a été entreprise pour le Pallignost. Ici la difficulté à surmonter était l'apparition de fausses positivités pour les sérums vieilliss, inconvénient non négligeable de la technique avec fixation à froid.

Les 67 sérums étudiés faisaient partie du lot des 199 sérums entrant dans la précédente statistique. Ils ont donc été également examinés en T.I.T. et en S.C.

1) A.T.P.S.k et A.T.P.S.o :

a) Chaque fois que l'A.T.P.S.k donnait une réaction positive, 19 cas, l'A.T.P.S.o était positif, sauf une fois où le sérum s'y révéla anti-complémentaire.

b) Tandis que dans les 48 autres cas l'A.T.P.S.k était négatif, on notait pour l'A.T.P.S.o :

— 21 cas négatifs :

5 S.C. = 0, Pgk = 0, T.I.T. = 0 :

7 S.C. = +, Pgk = 0, T.I.T. = 0 : erreurs par excès de la S.C.

2 S.C. = +, Pgk = 0, T.I.T. = 0 :

1 S.C. = +, Pgk = +, T.I.T. = 0 : Tous anciens syphi-

2 S.C. = 0, Pgk = 0, T.I.T. = + : litiques traités ou

2 S.C. = +, Pgk = 0, T.I.T. = + : en traitement.

1 S.C. = +, Pgk = +, T.I.T. = + :

— 20 cas positifs :

1 S.C. = 0, Pgk = +, T.I.T. = 0 : Sujets ayant tous des

2 S.C. = +, Pgk = 0, T.I.T. = + : antécédents syphili-

17 S.C. = +, Pgk = +, T.I.T. = + : tiques.

— 4 cas faiblement positifs ou douteux :

- 1 S.C. = +, P_{gk} = +, T.I.T. = 0 : Sujets ayant tous des
- 2 S.C. = +, P_{gk} = 0, T.I.T. = + : antécédents syphili-
- 1 S.C. = 0, P_{gk} = +, T.I.T. = + : tiques.

— 3 sérums étaient anticomplémentaires.

c) En réalité, nous avons pratiqué 111 réactions en A.T.P.S.o mais seules 67 ont pu être comparées avec un T.I.T. contemporain. Parmi les examens pratiqués en dehors du T.I.T., nous avons trouvé une fausse réaction positive en A.T.P.S.o, conjointement à une réaction positive en P_{gk}, en P_{go} et en réaction de Kahn standard. Il s'agissait d'un sujet présentant une pneumopathie de type viral. Dans un autre cas, seules A.T.P.S.o et réaction de Kahn étaient faiblement positives chez un sujet présentant une uréthrite à gonocoque et une éruption de vésicules herpétiformes au niveau du gland.

En comparant les résultats obtenus avec les diverses dilutions d'antigène et de sérum de 105 réactions (6 étaient anticomplémentaires en sérum au 1/5) on constate que les réactions en sérum pur se montrent les plus sensibles mais plus souvent le sérum révèle un pouvoir anticomplémentaire (9,5 % contre 5,7 %). La dilution de l'antigène au 1/16 nous a donné les meilleurs résultats avec le sérum pur. Nous avons eu une sensibilité comparable en utilisant la réaction en présence de sérum dilué au 1/5 et d'antigène dilué au 1/16.

2 - P_{GK} et P_{GO} : Comparés également 67 fois.

a) Pour 43 P_{gk} positifs on obtient :

- 41 P_{go} = + avec 38 T.I.T. positifs et 3 négatifs. Les 3 derniers sérums provenaient cependant d'anciens syphilitiques.
- 1 P_{go} = ± avec S.C. et T.I.T. positifs.
- 1 P_{go} = 0 avec S.C. et T.I.T. positifs.

b) En présence de 24 P_{gk} négatifs on trouve en technique originale :

— 18 négatifs dont :

- 6 T.I.T. = 0, S.C. = 0 :
- 1 T.I.T. = +, S.C. = 0 :
- 2 T.I.T. = +, S.C. = + : Syphilitiques anciens traités.
- 9 T.I.T. = 0, S.C. = + : Dont 7 erreurs par excès de la S.C.

— 6 positifs dont :

1 T.I.T. = +, S.C. = 0.

5 T.I.T. = +, S.C. = +.

3 - COMPARAISON PGO et A.T.P.S.O. Les mêmes 67 sérums.

— 37 fois les deux réactions sont positives ensemble.

— 16 fois elles sont négatives ensemble.

— 10 fois elles ne donnent pas exactement le même résultat.

On peut grouper ces cas de la manière suivante :

Pgo : 0 0 ± + +

A.T.P.S.o : ± + + ± 0

Nombre de cas : 1 1 1 3 4

Donc, comme ces 10 sérums provenaient de sujets ayant contracté la syphilis, la présence d'anticorps antitreponémique est révélée 8 fois par les antigènes totaux et 6 fois par l'extrait protéique.

— 4 sérums anticomplémentaires dans l'une ou l'autre des réactions ne permettaient pas de comparaison.

III. — LE CLAVIER SÉROLOGIQUE PROPOSÉ.

Il semble donc possible d'améliorer encore les résultats que nous avons primitivement obtenus, par l'utilisation des techniques originales correspondant à chacun des antigènes tréponémiques étudiés. Alors Pallignost et A.T.P.S. conduisent à des résultats très voisins l'un de l'autre.

Mais la mise en œuvre de ces techniques entraîne avec elles quelques difficultés ; c'est pourquoi il faut envisager les avantages et les inconvénients pratiques de chacune de ces méthodes.

Pour le Pallignost l'antigène présente une bonne conservation ; les réactions peuvent s'effectuer rapidement (dans la demi-journée) et les manipulations sont aisées. Mais les quantités de réactifs entrant en jeu sont relativement importantes, surtout en ce qui concerne le complément. On doit en effet utiliser ce dernier à 10 %. Cette concentration exclut la conservation de ce complément en solution hypertonique de MOUNIER. On a alors recours à la conservation par congé-

lation à basse température. On peut, il est vrai, faire appel au procédé RONCHÈSE, mais alors la durée de conservation est moins longue.

Pour l'A.T.P.S. au contraire, la quantité de C' nécessaire est toujours plus faible et il est possible, en solution hypertonique de MOUNIER de conserver ce complément pendant plusieurs mois à la glacière. L'antigène doit être prélevé aseptiquement, ce que nous réalisons à l'aide d'une seringue stérile en ponctionnant à travers le bouchon de caoutchouc du flacon la quantité nécessaire de produit. Il suffit d'une heure pour le titrage du C' car il n'y a pas de fixation préalable. La quantité des produits introduits dans la réaction est relativement peu importante. Bien que nous l'ayons toujours fait, il ne nous est pas paru indispensable de mettre en œuvre toutes les dilutions décrites dans la technique. On limiterait donc, pour introduire cette réaction dans un clavier sérologique systématique, le nombre de tubes à 2 (le tube-réaction et le tube témoin-sérum). On utiliserait l'antigène dilué au 1/16, en présence de sérum pur ou mieux dilué au 1/5. D'ailleurs il arrive assez fréquemment que soit demandé au laboratoire, pour un sérum syphilitique un examen quantitatif (KOLMER et KLINE). Il suffit alors de prévoir dans la galerie de dilutions, 4 gouttes de sérum au 1/5 pour la réaction en A.T.P.S.

Si désirant introduire une réaction aux antigènes tréponémiques dans le clavier sérologique de la S.C. que nous avons présenté (KLINE, KAHN, KOLMER et DEBAINS), on souhaite limiter le nombre de réactions à quatre, il faut éliminer une des réactions de la S.C. On devrait peut-être conserver alors les deux réactions de floculation : sensibilité, virage précoce, intérêt de la réaction de Kahn dans certaines affections autres que la syphilis, les pneumonies atypiques primitives par exemple. Des deux réactions d'hémolyse, la technique de KOLMER semble la plus intéressante grâce à une sensibilité et une spécificité satisfaisantes. La dilution des globules rouges (2 % du culot) est la même que pour l'A.T.P.S., les temps de manipulation sont analogues (titrage du complément, répartition du C' dans les tubes de la réaction, puis séjour à la glacière) et peuvent être effectués ensemble. La réaction de DEBAINS est un peu moins sensible que la réaction de KOLMER. Elle est un peu plus spécifique, mais sa suppression n'aurait pas d'inconvénient puisqu'elle serait remplacée par une réaction de spécificité comparable.

QUELQUES OBSERVATIONS

I. — INTÉRÊT DE L'OBSERVATION CLINIQUE.

Le but de l'étude statistique ici présentée n'est pas de montrer que les réactions aux antigènes tréponémiques doivent être substituées à telle ou telle réaction de la sérologie classique ou au T.I.T. Le parallèle est seulement tracé afin de nous constituer un point de repère.

Les recherches jusqu'ici effectuées sur les réactions aux antigènes tréponémiques montrent simplement que l'anticorps interrogé, dit tréponème spécifique, est le plus souvent présent au cours de l'infection syphilitique, rarement en dehors d'elle. Ceci justifie, certes, une étude systématique dans un but diagnostique, venant ainsi épauler les méthodes déjà connues : la fidélité de la sérologie classique se trouve quelquefois en défaut, le T.I.T. est assez difficile à mettre en œuvre.

Mais il est bien établi, nous l'avons constaté, que l'anticorps TL est différent de la réagine de Wassermann et de l'immobilisine. C'est pourquoi sa mise en évidence permet d'envisager un champ d'investigation plus vaste. Quelle est la signification de la réagine TL ? Sa recherche sera-t-elle susceptible de fournir des indications différentes de celles livrées par la sérologie classique et le T.I.T. ? Sera-t-elle aussi irréductible que certaines sérologies classiques ou que certains T.I.T. en face de la thérapeutique, ou, au contraire, disparaîtra-t-elle plus facilement après un traitement prolongé bien conduit ?

Déjà, semble-t-il, son intérêt a paru important dans certains cas : précocité d'apparition, recouvrant une partie de la phase dite autrefois présérologique ; absence dans certaines syphilis congénitales où la S.C. et le T.I.T positifs ne correspondent qu'à un passage transplacentaire des anticorps, existence dans les cas de syphilis congénitale avec passage du Tréponème ; persistance à un taux élevé au cours de syphilis latente, annonçant alors une reprise évolutive prochaine de l'affection alors que l'anticorps de Wassermann commence quelquefois à s'effacer.

Mais ces faits demandent confirmation ; d'autres observations viendront s'y ajouter. Ainsi, seule, une confrontation suivie, des données de la clinique et des résultats sérologiques pourra-t-elle déterminer l'intérêt et fixer les limites de la recherche des anticorps antitréponémiques.

Nous présentons ici quelques observations se rapportant à des sérums examinés. Elles illustrent la sensibilité de la méthode, quelquefois révèlent une erreur. Nous avons pu observer quelques cas de cycle évolutif depuis les premières découvertes sérologiques suivant l'accident primaire ou secondaire jusqu'à la négativation de toutes les réactions. Sera-t-elle définitive en dehors de toute nouvelle contamination ? Il semble que oui. Plus souvent, faute de pouvoir poursuivre l'observation de certains malades en traitement, nous les avons laissé avec une sérologie partiellement positive. D'autres, enfin, malgré des thérapeutiques prolongées conservent aussi une mémoire sérologique de leur affection.

II. — LES OBSERVATIONS

A. *Syphilis primaire*

Il ne nous a pas été permis de mettre en évidence l'apparition précoce des anticorps antitréponémiques à cette période, car nous n'avons pas eu l'occasion d'observer de syphilis primaire « présérologique ».

Nous étudierons néanmoins quelques modalités évolutives de syphilis primaires traitées.

Du..., h., 23 ans (Service du Médecin-Commandant OLIVIER).

2/ 2/54 : découverte d'un chancre du frein avec présence de nombreux Tréponèmes. Traitement : pénicilline et bismuth.

16/ 2/54 : Kline++++, Kahn++++, Kolmer++++, Debains++++, Pgk+++ ;

2/ 3/54 : T.I.T. 38 % ;

21/10/55 : Kline 0, Kahn 0, Kolmer 0, Debains 0, Pgk++, T.I.T. 0 % ;

17/ 1/55 : Kline 0, Kahn 0, Kolmer 0, Debains 0, Pgk 0, T.I.T. 8 % ;

Br..., h., 31 ans (Service du Médecin-Commandant OLIVIER).

- 1/ 2/55 : ulcération préputiale où l'on met en évidence le Tréponème ;
- 10/ 2/55 : Kline 0, Kahn + + +, Kolmer 0, Debains 0, P_{gk} 0, A.T.P.S.k 0 ; reçoit 6 millions d'u. de pénicilline ;
- 17/ 2/55 : Kline + + + +, Kahn + + + +, Kolmer + + + +, Debains + + + +, P_{gk} + + + +, A.T.P.S.k + + + + ; on entreprend une série de 16 bismuth ;
- 24/ 2/55 : Kline + + +, Kahn + + + +, Kolmer 0, Debains 0, P_{gk} + +, A.T.P.S.k + + ;
- 10/ 3/55 : Kline 0, Kahn 0, Kolmer 0, Debains 0, P_{gk} 0, A.T.P.S.k 0, T.I.T. 88 % ; nouvelle série de pénicilline ;
- 18/ 4/55 : Kline 0, Kahn 0, Kolmer 0, Debains 0, P_{gk} + + +, A.T.P.S.k 0, T.I.T. 57 % ; nouvelle série de bismuth ;
- 15/ 9/55 : P_{gk} 0, P_{go} 0, A.T.P.S.k 0, A.T.P.S.o 000 (1) ;
000

De..., b., obs. n° 40.611 (Service du Professeur GATE).

- 4/10/55 : exulcérations anales très suintantes, peu douloureuses, adénopathie inguinale typique. Les lésions remontent à environ 1 mois. Présence de Tréponèmes (Fontana).
BW + + +, Kahn + + + +, VDRL + + + +, Kline + + +, Kolmer + + + +, Debains + + + +, P_{gk} 0, P_{go} + + + +, A.T.P.S.k +, A.T.P.S.o 440.

442

Reçoit 3 cyanure de Hg et 1.200.000 u. de flocciline ;

- 27/10/55 : Kline + + + +, Kahn + + + +, Kolmer + + + +, Debains + + + + P_{gk} 0, P_{go} + + + +, A.T.P.S.k ±, A.T.P.S.o 44 ± 0
44 ± 0
3420

(1) Nous présentons les résultats de l'A.T.P.S.o en exprimant le nombre de + par des chiffres et en disposant les différents tubes-réaction selon le schéma suivant :

— dilution des sérums pour chaque dilution d'antigène : pur (éventuellement)		1/5	1/20	1/80
— série avec antigène au	1/8	—	—	—
»	1/16	—	—	—
»	1/32 (éventuellement)	—	—	—

De..., j., 27 ans (Service du Médecin-Commandant OLIVIER).

En juillet 1955, chancre mixte et le 13/9/55 sérologie positive : Kahn+++, M K R II++++, BW+++ . Pas de signe clinique de syphilis secondaire. Mis en traitement pénicilliné ;

6/10/55 : Kline++++(+1/5), Kahn++++, Kolmer++++
(+1/10), Debains++++, Pgk++++, Pgo+++,
A.T.P.S.k+, A.T.P.S.o 400, T.I.T. 83 % ;
400

14/10/55 : Kline++++(+1/2,5), Kahn++++, Kolmer++++
(+1/5), Debains++++, Pgk 0, Pgo++, A.T.P.S.k 0,
A.T.P.S.o Ac000 (2)
Ac000
Ac000

19/10/55 : Kline++++(+1/2,5), Kahn++++, Kolmer±(+
1/2,5), Debains++++, Pgk 0, Pgo+, A.T.P.S.k 0,
A.T.P.S.o Ac000
Ac000
Ac100

Pa..., obs. n° 34.045 (Service du Professeur GATE).

Chancre en 1949 avec présence de Tréponèmes.

BW++, Kahn++++, Meinicke++++
+++++

Traitement régulier au bismuth ;

27/ 9/55 : BW 0. VDRL 0, T.I.T. 6 %.
Kline 0, Kahn 0, Kolmer 0, Debains 0, Pgk 0, Pgo 0,
A.T.P.S.k 0, A.T.P.S.o 000
000

Va..., 37 ans (Service du Médecin-Commandant OLIVIER).

1° Le 30/5/1945 : chancre et roséole ; BW+++ ; traite-
ment régulier ;

1946 : P.L. normale.

3/ 2/1948 : BW 0.

2° 2/2/1954 : ulcération génitale en un point différent de
celui de la lésion observée en 1945. Présence de Tré-
ponèmes ; Kline++, Kahn++, Kolmer++ ; traite-

(2) Ac : sérum anticomplémentaire.

ment : 3 cyanure Hg; pénicilline : 15 millions d'u., bismuth : 3 séries ;

22/6/55 : Kline 0, Kahn 0, Kolmer 0. Debains 0, Pgc 0, A.T.P.S.k 0, T.I.T. 78 %.

Re...r, obs. n° 33.003 (Service du Professeur GATE).

1943 : Syphilis primaire ; traité pendant 1 an, puis reste 5 ans sans traitement ; traitement régulier depuis 1949.

22/ 2/55 : BW 0, Kahn 0, VDRL 0, Kline ++8, T.I.T. 5 %.

20/ 9/55 : Kline 0, Kahn+, Kolmer 0, Debains+, Pgc++,

Pgo +++, A.T.P.S.k 0, A.T.P.S.o ±00

±00

B. Syphilis secondaire

Co..., h., 32 ans (Service du Professeur SOHIER).

1° Paludisme. Polyparasitisme intestinal.

2° 9/ 5/55 : roséole, plaques muqueuses ;

Kline++++, Kahn++++, Kolmer++++,

Debains++++ ; mis au traitement pénicilliné (Service du Médecin-Commandant OLIVIER) ;

26/ 5/55 : Kline+, Kahn+, Kolmer++++, Debains++++, T.I.T. 70 % ;

8/ 6/55 : Kline 0, Kahn++++, Kolmer++++, Debains++++, Pgc+++ , A.T.P.S.k++ ;

15/ 6/55 : Kline++++, Kahn++++, Kolmer++++, Debains++++, Pgc++++, A.T.P.S.k++++ ;

9 /9/55 : Kline+, Kahn 0, Kolmer 0, Debains 0, Pgc+, Pgo++, A.T.P.S.k 0, A.T.P.S.o ±00, T.I.T. 0 %.

000

Bo... a, 28 ans (Service du Médecin-Commandant OLIVIER).

17/ 5/54 : plaques muqueuses de la verge ; polyadénopathies ; Kline++++ Kahn++++, Kolmer++++, Debains++++ ; mis en traitement (pénicilline et bismuth) ;

3/ 6/54 : Kline++++, Kahn++++, Kolmer++++, Debains++++, Pgc++++, T.I.T. 100 % ;

- 17/ 2/55 : Kline+, Kahn++, Kolmer+++, Debains 0, Pgk++++, A.T.P.S.k++++, T.I.T. 96 % ;
- 16/ 3/55 : Kline 0, Kahn ±, Kolmer 0, Debains 0, Pgk++++, A.T.P.S.k++++ ;
- 6/10/55 : Kline 0, Kahn 0, Kolmer 0, Debains 0, Pgk 0, Pgo+, A.T.P.S.k 0, A.T.P.S.o 000, T.I.T. 100 %.
- 000

Bo... a, obs. n° 40494 (Service du Professeur GATE).

Syphilis secondaire diagnostiquée en septembre 1955.

BW++, Kahn++++, VDRL++++, T.I.T. 87 % ; mis en traitement pénicilliné ;

- 11/10/55 : BW++++, VDRL++++, T.I.T. 62 % ;
Kline++++, Kahn++++, Kolmer++++,
Debains++++, Pgk++++, Pgo++++,
A.T.P.S.k++++,
A.T.P.S.o 3100
4300
±300

Be... m., 25 ans (Service du Médecin-Commandant OLIVIER).

- 25/ 8/55 : adénopathie cervicale gauche avec zone suspecte au niveau de l'amygdale correspondante ; céphalées tenaces ; à la même date uréthrite à gonocoques ;
Kline+, Kahn++++, Kolmer++++, Debains++++, Pgk++++, Pgo+, A.T.P.S.k++++, A.T.P.S.o 400
400
- 2/ 9/55 : Kline+, Kahn++++, Kolmer++++, Debains++++, Pgk++++, Pgo++++, A.T.P.S.k 0, A.T.P.S.o 310,
3±0
T.I.T. 100 % ;
- 15/ 9/55 : Kline 0, Kahn++++, Kolmer++++, Debains++++, Pgk++++, Pgo++++, A.T.P.S.k 0, A.T.P.S.o 420
320

Pe... g. 41 ans (Service du Médecin-Commandant OLIVIER).

En 1947, lésions secondaires péri-anales ; sérologie très positive.
Traitement régulier : cyanure Hg, bismuth, pénicilline.

24/11/54 : Kline 0, Kahn 0, Kolmer 0, Debains 0, T.I.T. 100 % ;

16/ 3/55 : Kline 0, Kahn 0, Kolmer 0, Debains 0, Pgk++++,
A.T.P.S.k 0, T.I.T. 100 %.

C. Syphilis tertiaire

Fa... m. 58 ans (Service du Médecin-Commandant OLIVIER).

9/ 3/55 : découverte radiologique d'une ombre aortique anormale ;
Kline++, Kahn++++, Kolmer++++,
Debains++++ ;

21/ 4/55 : liquide céphalo-rachidien : Kolmer++++, benjoin
dévié à gauche ; mise en traitement : cyanure Hg, pénicilline.

12/ 4/55 : Kline++++, Kahn++++, Kolmer++++,
Debains +++++, Pgk++++, A.T.P.S.k++++,
T.I.T. 100 %.

22/ 6/55 : Kline+, Kahn+, Kolmer++++, Debains++++,
Pgk++, A.T.P.S.k+ ;

14/10/55 : Kline++++, Kahn++++, Kolmer++++,
Debains++++, Pgk 0, Pgo++++, A.T.P.S.k 0,
A.T.P.S.o 3200.

4300

4400

Co... a. 53 ans (Service du Médecin-Commandant OLIVIER).

26/ 1/53 : diagnostic d'insuffisance aortique.

3/ 2/53 : sérologie classique positive, T.I.T. 100 % ; mis en traitement : cyanure Hg, bismuth, pénicilline.

10/ 6/54 : Kline++++, Kahn++++, Kolmer++++,
Debains++++, Pgk++++ ; 12/10/54 : T.I.T. 100 %.

9/ 6/55 : Kline 0, Kahn++++, Kolmer++++, Debains++++,
Pgk++, A.T.P.S./ 0 ;

16/ 6/55 : Kline+, Kahn++++, Kolmer++++, Debains++++,
Pgk++++, A.T.P.S.k++++ ;

27/10/55 : Kline++++, Kahn++++, Kolmer++++,
Debains++++, Pgk++++, Pgo++++,
A.T.P.S.k++++,

A.T.P.S.o Ac3±0

Ac400

Ac400

D. Syphilis latente

Zy... h. obs. n° 40084 (Service du Professeur GATE).

Syphilis sérologique découverte en 1953. Reçoit pénicilline et bismuth.

7/ 4/55 : BW++++, Kahn+++ , VDRL++++ ,

Kline+++1/16, T.I.T. 42 % ;

6/10/55 : BW++ , VDRL++++ , T.I.T. 100 % ;

Kline+++ , Kahn++++ , Kolmer 0, Debains++ ,

Pgk+++ , Pgo+++ , A.T.P.Sk++ , A.T.P.S.o 400.

400

Gr... d. 34 ans (Service du Médecin-Commandant OLIVIER).

18/ 1/51 : examen sérologique prénuptial : Kahn++ , Meinicke+++ ,
Hecht +++ , BW+++ ; reçoit cyan. Hg, pénicilline,
bismuth ;

24/ 6/54 : T.I.T. 8 % ;

22/ 7/54 : Kline ++ , Kahn + , Kolmer++++ , Debains+++ ,
Pgk 0 ;

16/ 9/54 : Kline++ , Kahn++ , Kolmer++++ , Debains 0, Pgk 0,
T.I.T. 4 % ;

15/ 6/55 : Kline+++ , Kahn++++ , Kolmer+++ ,
Debains++++ , Pgk 0, A.T.P.S.k 0, T.I.T. 0 % ;

27/10/55 : Kline+ (01/2,5), Kahn+++ , Kolmer+++ (+++1/10)
Debains+++ , Pgk 0, Pgo 0, A.T.P.S.k 0, A.T.P.S.o 0000.

0000

0000

E. Syphilis nerveuse.

Ma... a. obs. n° 36813 (Service du Professeur GATE).

Tabès avec arthropathies diagnostiqué en 1944 ; BW++ , Kahn++ ,
Meinicke++++ ; reçoit cyan. Hg, novar, bismuth ;
++++

3/ 6/54 : BW+ , Kahn 0, Meinicke++++ , T.I.T. 100 % ;

15/10/55 : BW+, VDRL 0, T.I.T. toxique ;
 Kline++, Kahn+++, Kolmer++++, Debains +++,
 Pgk++, Pgo+, A.T.P.S.k 0, A.T.P.S.o 3200.
 4100
 3300

Le... w. 44 ans (Service du Docteur REQUET).

1/10/55 : méningo-encéphalite diffuse ; ponction lombaire : 6 éléments blancs/mm³, glucose 0,5 0/00, albumine 0,9 0/00 ;
 BW+++++ ; pénicilline, stovarsol, bivatol ;
 19/10/55 : Kline+, Kahn++++, Kolmer +++++, Debains+++++
 Pgk+++++, Pgo++, A.T.P.S.k 0, A.T.P.S.o 4300,
 43±0
 T.I.T. 100 %. - 4310

Sa... a. 58 ans (Service du Docteur REQUET).

Entre dans le service pour méningo-encéphalite diffuse ; ponction lombaire : lymphocytose, BW positif en février 1953. Impaludation.
 15/ 6/55 : Kline+, Kahn++++, Kolmer 0, Debains 0, Pgk++++, A.T.P.S.k 0 ;
 19/10/55 : Kline++, Kahn++++, Kolmer 0, Debains 0, Pgk+, Pgo±, A.T.P.S.k 0, A.T.P.S.o 3000, T.I.T. 88 %.
 4000
 3000

Sa... j. 37 ans (Service du Docteur REQUET).

Paralysie générale ; ponction lombaire : hyperalbuminose, hyperlymphocytose, BW positif en septembre 1951. Malariathérapie, pénicilline ;
 15/ 6/55 : Kline±, Kahn++, Kolmer+, Debains ++, Pgk++++, A.T.P.S.k++++ ;
 19/10/55 : Kline++, Kahn++++, Kolmer++++, Debains++++, Pgk++++, Pgo++, A.T.P.S.k 0, A.T.P.S.o 4000,
 T.I.T. 100 %. 4000
 4300

Sa... h. 53 ans (Service du Docteur REQUET).

17/12/52 : paralysie générale à la période d'état ; ponction lombaire : 2 éléments blancs/mm³, albumine 0,35 0/00, glucose 0,57 0/00, BW+++++, benjoin normal. Stovarsol injectable ;

19/10/55 : Kline 0, Kahn+, Kolmer 0, Debains 0, Pgk +++++,
Pgo+++, A.T.P.S.k 0, A.T.P.S.o 4200, T.I.T. 100 %.
4300
4400

F. *Syphilis congénitale.*

Nous n'avons pu, faute d'observation, constater de dissociation entre la sérologie classique et le T.I.T. d'une part et les réactions aux antigènes tréponémiques d'autre part, chez des enfants nés de mère syphilitique. En effet, les examens systématiques auxquels sont soumises les femmes enceintes amènent la découverte des syphilitiques et leur traitement.

Po... j. 27 ans (Service du Médecin-Commandant OLIVIER).

Syphilis congénitale, traitée un an après la naissance par frictions mercurielles.

Mars 1953 : sérologie classique positive et T.I.T. 100 % ;

22/ 7/54 : Kline 0, Kahn 0, Kolmer++, Debains 0, Pgk++++,
T.I.T. 100 % ;

La malade, à l'occasion de sa première grossesse, reçoit un traitement pénicilliné (flocilline) et accouche d'un enfant normal en février 1955. Le sang du cordon montre : Kline 0, Kahn 0, Kolmer 0, Debains 0, Pgk 0, A.T.P.S.k 0, T.I.T. 0 %.

III. — ESSAI D'INTERPRÉTATION.

L'étude de ces quelques observations nous montre l'intérêt des examens sérologiques au cours des phases de la syphilis où la clinique est muette.

Dans la syphilis non traitée, le diagnostic est aisé lorsque sont présents tous les anticorps et cela est fréquent.

On parvient assez souvent aujourd'hui, grâce à l'intervention précoce d'une thérapeutique efficace (bismuth, pénicilline), à négativer complètement la sérologie du malade.

Mais quelquefois, malgré un traitement bien conduit, la persistance d'une ou de plusieurs réactions positives, incite le clinicien à pour-

suivre un traitement dit d'entretien. Si nous révélons d'autres anticorps que ceux jusqu'ici connus, nous risquons d'augmenter d'autant la fréquence des sérologies dites irréductibles ou au contraire de mettre en évidence des réagines disparaissant plus rapidement sous l'influence de la thérapeutique. Mais, pour l'instant, l'attitude à adopter est d'autant plus difficile qu'il n'y a pas de règle chronologique évidente dans la disparition des divers anticorps, le plus résistant étant tantôt la réagine de WASSERMANN, tantôt l'anticorps TL, tantôt l'immobilisine. Un des trois peut, seul, disparaître. Quelle est alors la signification de ces modalités évolutives différentes ?

L'interprétation théorique, celle des auteurs italiens est que pour une syphilis bien traitée, la « mémoire sérologique » (c'est-à-dire la perturbation de la protidopoïèse conduisant à la fabrication d'anticorps en l'absence de Tréponèmes, après une première atteinte) s'acquiert beaucoup plus facilement pour la réagine L que pour la réagine TL. La persistance de la seconde après un traitement bien conduit, inviterait à poursuivre ce dernier. Elle ferait craindre en effet, plus que celle de la première si elle est isolée, une reprise évolutive de la maladie.

IV. — RÉACTIONS POSITIVES EN DEHORS DE LA SYPHILIS.

Nous avons constaté que les réactions aux antigènes tréponémiques pouvaient donner quelques réactions positives à tort, mais le plus souvent elles ne répètent pas les erreurs de la sérologie classique.

Jo... m. (Service du Médecin-Commandant BOUCHER).

Pneumopathie de type viral ; agglutinines à froid = 0, grippe A et B = 0, ornithose = 0 ;

15/ 9/55 : Kline 0, Kahn++++, Kolmer 0, Debains 0, P_{gk}++++,
P_{go}+, A.T.P.S.k 0, A.T.P.S.o 200 ;
100

23/ 9/55 : Kline 0, Kahn++, Kolmer 0, Debains 0, P_{gk} 0, P_{go} 0,
A.T.P.S.k 0, A.T.P.S.o 000.
000

Th... (Service du Médecin-Commandant BOUCHER).

Ornithose : (fixat. du C') positive au 1/128, le 1/2/55 (1).

26/ 1/55 : Kline 0, Kahn + + +, Kolmer + + + +, Debains + + +, P_{gk} Ac (2) ;

17/ 2/55 : Kline 0, Kahn + + +, Kolmer + +, Debains 0, P_{gk} + + +, A.T.P.S.k 0, T.I.T. 8 %.

Ma... g. 27 ans (Service du Professeur SOHIER).

Paludisme à Plasmodium vivax : accès le 12/6/1955 ;

21/ 7/55 : Kline 0, Kahn + +, Kolmer 0, Debains 0, P_{gk} + + +, P_{go} 0, A.T.P.S.k 0, A.T.P.S.o 000.

000

Ge... j. 22 ans (Service du Professeur SOHIER).

Séquelles d'abcès du foie ; sérologie hépatique négative.

17/ 2/55 : Kline 0, Kahn + +, Kolmer 0, Debains 0, P_{gk} 0, A.T.P.S.k 0.

8/ 3/55 : Kline 0, Kahn + + +, Kolmer 0, Debains 0, P_{gk} 0, A.T.P.S.k 0, T.I.T. 0 % ;

9/ 6/55 : Kline 0, Kahn + + + +, Kolmer 0, Debains 0, P_{gk} 0, A.T.P.S.k 0, T.I.T. 0 % ;

15/ 6/55 : Kline 0, Kahn + + + +, Kolmer 0, Debains 0, P_{gk} 0, A.T.P.S.k 0.

Ma... j. (Service du Médecin-Commandant OLIVIER).

Antécédents : amibiase intestinale, ictère d'origine indéterminée, jamais d'accident vénérien.

Octobre 1952 : Debains + +, Kolmer + + +, Kahn +, T.I.T. 0 % ;
sérologie hépatique : Hanger positif, Gros et Mac Lagan négatifs.

24/ 8/55 : Kline 0, Kahn 0, Kolmer 0, Debains + + +, P_{gk} 0, P_{go} 0, A.T.P.S.k 0, A.T.P.S.o 000, T.I.T. négatif.

000

Sérologie hépatique négative.

(1) Réaction négative le 22/1/55.

(2) Ac : sérum anticomplémentaire.

Ni... r. 22 ans (Service du Médecin-Commandant BOUCHER).

Pneumonie atypique primitive avec atteinte sévère de l'état général ;
hémagglutinines à froid au 1/160 ;

3/ 3/55 : Kline 0, Kahn +++, Kolmer 0, Debains 0, Pgk 0,
A.T.P.S.k 0, T.I.T. 4 %.

10/ 3/55 : Kline 0, Kahn 0, Kolmer 0, Debains 0, Pgk 0, A.T.P.S.k 0.

Ma... m. 19 ans (Service du Professeur SOHIER).

Mononucléose infectieuse : Paul et Bunnell positif à 1/320, séro-
logie hépatique positive (Gros 1,6 ; Mac Lagan 57 ; rouge colloï-
dal 5).

6/10/55 : Kline +, Kahn +++, Kolmer 0, Debains ++, Pgk 0,
Pgo 0, A.T.P.S.k 0, A.T.P.S.o Ac00, T.I.T. 0 %.

Ac00

14/10/55 : Kline 0, Kahn ++, Kolmer 0, Debains 0, Pgk 0, Pgo 0,
A.T.P.S.k 0, A.T.P.S.o 000 ;

000

19/10/55 : Kline 0, Kahn 0, Kolmer 0, Debains 0, Pgk 0, Pgo 0,
A.T.P.S.k 0, A.T.P.S.o 000.

000

Va... p. 22 ans (Service du Professeur SOHIER).

Mononucléose infectieuse : Paul et Bunnell positif au 1/160 ; séro-
logie hépatique le 26/10/55 : rouge colloïdal négatif, Gros 1,7
positif, Mac Lagan 51 positif.

13/10/55 : Kline 0, Kahn 0, Kolmer +++, Debains 0, Pgk 0,
Pgo 0, A.T.P.S.k 0, A.T.P.S.o 0000 ;

0000

0000

20/10/55 : Résultats identiques à ceux du 13/10/55.

27/10/55 : Kline 0, Kahn 0, Kolmer ++ (+ + 1/2,5), Debains 0,
Pgk 0, Pgo 0, A.T.P.S.k 0, A.T.P.S.o 0000, T.I.T. 0 %.

0000

0000

Les réactions aux antigènes tréponémiques paraissent donc, à l'étude
de ces quelques résultats, bénéficier d'une spécificité satisfaisante.

Les perturbations globuliniques décelées par une sérologie hépatique positive, expliquent parfois les positivités de certaines réactions de la sérologie classique. Au même examen la globuline TL, plus différenciée que l'anticorps L n'a pu être décelée dans le sérum.

CONCLUSIONS

Nous nous sommes proposé, d'une part de compléter les recherches précédemment effectuées sur les réactions sérologiques utilisant les antigènes tréponémiques totaux, d'autre part d'apprécier la valeur d'un antigène purifié constitué par la fraction protéique extraite du Tréponème de REITER.

L'examen de 480 sérums nous a montré que les réactions effectuées en présence de tels antigènes se caractérisent à la fois par une sensibilité et une spécificité satisfaisantes. Les résultats ne sont pas très différents selon que l'on utilise un antigène total (suspension de Tréponèmes de REITER, type « Pallignost ») ou un extrait protéique (type « A.T.P.S. »). Mais alors, nous avons démontré qu'il est nécessaire d'adopter une technique spéciale (de préférence celle proposée par ceux préparant l'antigène) car l'adaptation de diverses méthodes employées avec les antigènes cardiolipidiques et en particulier celle comportant une fixation prolongée à froid, peut conduire à des erreurs dans certaines conditions.

Ces méthodes permettent donc de corriger dans un certain nombre de cas les erreurs par excès ou par défaut de la sérologie dite classique (antigènes cardiolipidiques), évitant alors le recours au test d'immobilisation de NELSON-MAYER. Ce dernier, en effet, critère certainement de grande valeur, offre des difficultés pratiques de mise en œuvre telles que seuls, certains laboratoires spécialisés peuvent le réaliser.

Les réactions aux antigènes tréponémiques semblent mériter une place de choix parmi les méthodes de séro-diagnostic de la syphilis et leur emploi systématique peut être envisagé dans un clavier sérologique courant. Il sera certainement intéressant de préciser leur signification clinique en étudiant le comportement à longue échéance des anticorps particuliers qu'elles révèlent au cours de la syphilis. De telles recherches pourraient peut-être donner d'utiles indications sur les rapports existant entre les divers anticorps et l'évolution de l'infection tréponémique.

Le Doyen,
H. HERMANN.

Le Président de la Thèse,
SOHIER.

Vu et permis d'imprimer :
Lyon, le 18 Novembre 1955.

Le Recteur, Président du Conseil de l'Université,
Pour le Recteur et par délégation :
Le Vice-Président du Conseil de l'Université,
DOUIN.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) WASSERMANN A. et FICKER M. — *Reinkulturen der Spirochäte Pallida in festem und flüssigen Nährboden sowie Uebertragung dieser Kulturen auf Tiere*. Klin. Woch. 1922, 1, 1101.
- (2) KLOPSTOCK F. — *Die Entstehung der syphilitischen Blutveränderung und die Eigenschaften eines spirochäten Immunserums*. Deut. Med. Woch. 1926, 52, 1460.
- (3) NAGELL H. — *Ueber das Vorkommen unspezifischer Hemmungen bei der Wassermannschen Reaktion*. Derm. Woch. 1930, 90, 795 et ibid. 1930, 90, 795.
- (4) GAETGENS W. — *Weitere Untersuchungen über die Pallida-Reaktion, insbesondere ihre Beziehungen zur Wa. R.* Z. Immunit. Forsch. 1932, 73, 527.
- (5) HEINEMANN H. — *Untersuchungen mit der Pallida-Reaktion*. Derm. Woch. 1932, 94, 680.
- (6) HOELTZER R. R. — *Ueber die Anwendung alkoholisierter Pallida-Aufschwemmung zur Serodiagnose der Syphilis*. Z. Immunit. Forsch., 1933, 80, 368.
- (7) GRUENEBERG T. — *Erböhte Empfindlichkeit der W. R. bei Verwendung spezifischen Antigens (Pallida-Reaktion nach Gaetgens)*. Derm. Woch., 1934, 99, 1330.
- (8) PLAUT F. — *Ueber das Fehlen der antigenen Funktion der Gewetsspallidae im Gegensatz zu der antigenen Wirksamkeit der in Reinkultur gezüchteten Syphilisspirochäten*. Z. Immunit. Forsch., 1934, 81, 479.
- (9) BENDER et BRUNS H. — *Der Wert der « Pallida-Reaktion » für den serologischen Luesnachweis*. Klin. Woch., 1936, 15, 640.
- (10) BEHRING F. — *Die Bedeutung der Meinicke-Klärungs-Reaktion (MKR II) und der Pallida-Reaktion (Pallida-R) für die Liquordiagnostik der Syphilis*. Deut. Med. Woch., 1936, 62, 1586.
- (11) DÖHNERT H. B. — *Ueber die Stellung der Pallida-Reaktion nach Gaetgens in der serologischen Diagnostik syphilitischer Erkrankungen*. Klin. Woch., 1936, 15, 1406.

- (12) GRUENEBERG T. — *Der Wert der Pallida-Reaktion nach Gaeltgens für die Diagnose und pronostischtherapeutische Beurteilung der Syphilis.* Deut. Med. Woch., 1936, 62, 465.
- (13) FRIBOES et ZUNDEL. — *Archiv. für Dermat.* 1937, 175, 255.
- (14) GAETGENS W. — *Die bisherigen Erfahrungen mit der Pallida-Reaktion zum serologischen Luesnachweis.* Arch. für Derm. u. Syph. 1937, 176, 42.
- (15) RICHTZENHAIN. — *Ueber die Bedeutung der Pallida-Reaktion für die Praxis.* Deut. Med. Woch., 1937, 63, 97. *Commentaire par FRIBOES et ZUNDEL, ibid., 63, 527, repris par RICHTZENHAIN, ibid., 63, 528.*
- (16) BECK A. — *The role of the spirochete in the Wassermann reaktion.* J. of Hyg., 1939, 39, 298.
- (17) SCHLEIF L. — *Erfahrungen mit der Pallida-Reaktion. Diagnostische und therapeutische Bedeutung.* Z. Immunit. Forsch., 1939, 95, 431.
- (18) ERICKSON P.T. et EAGLE H. — *Evaluation of spirochete complement fixation reaktion in comparaisn with Eagle flocculation and Wassermann procedures.* Ven. Dis. Inform. 1940, 21, 31.
- (19) KOLMER J.A., KAST C.C., LYNCH E.R. — *Am. J. Syph. Gon. Ven. Dis.,* 1941, 25, 300.
- (20) HARTUNG J. — *Ueber Ergebnisse mit der Pallida-Reaktion.* Derm. Woch., 1942, 115, 997.
- (21) CELANO G. — *Présence et disponibilité de l'antigène lipoïdique ubiquitaire dans quelques espèces microbiennes.* Bol. del. soc. it. di biol. sper. 1946, 22, fasc. 7.
- (22) ODDO F. et DARDANONI L. — *Sugli anticorpi antispirechetici nella sifilide umana. Coltivazione di spirochete del ceppo Reiter e allestimento di antigenes tipo Palligen.* Bol. del. soc. it. di biol. sper. 1947, 23, 660.
- (23) D'ALESSANDRO G. et ODDO F. — *Antigeni spirochetici e serologia della sifilide.* Riv. Ist. Sieroterap. Ital. 1948, 23, 119.
- (24) EAGLE H. et GERMUTH F.G., Jr. — *The serologic relationship between five cultured strains of supposed T. pallidum (Nogucchi, Krôd, Nichols, Reiter, Kazan) and two strains of mouth treponemata.* J. of Immunolog. 1948, 60, 223.
- (25) LAUBER A. — *Vergleichende Untersuchungen über den Ausfall der Komplementbindungsreaktion nach Wassermann und verschiedener Flockungsreaktionen mit der Pallida-Reaktion nach Gaeltgens bei Lue.* Thèse, Berne, 1948.
- (26) D'ALESSANDRO G., ODDO F., COMES R., DARDANONI L. — *Sulla struttura antigene del T. Pallidum.* Riv. Ist. Sieroterap. Ital., 1949, 24, 134.

- (27) GELPERIN A. — *Morphology, cultural characteristics, and a method for mass cultivation by the Reiter spirochete*. Am. J. of Syph. Gon. and Ven. Dis., 1949, 33, 409.
- (28) PUCCINELLI V.A. et BELLONE A.G. — *La formazione ed il comportamento degli anticorpi treponemici e lipoideo nell'uomo per l'introduzione di spirochete (ceppo coltivabile di Reiter)*. Giorn. Ital. Derm. e Sifil., 1949, 90, 362.
- (29) PUCCINELLI V.A. et PEZZI R. — *Il significato ed il comportamento degli anticorpi antitreponemici ed antilipoideo del siero del luetici nella pratica clinica*. Giorn. Ital. Derm. e Sifil., 1949, 90, 229.
- (30) PANTI A. et ZAR F. — *Studio sul comportamento degli anticorpi antitreponemico e antilipoideo nel varie stadi dell'infezione luetica*. Rass. di Derm. e Sifil., 1950, 3, n° 2.
- (31) PANTI A. et ZAR F. — *Osservazioni sul comportamento degli anticorpi antitreponemico e antilipoideo in rapporto alla terapia penicillina*. Rass. di Derm. e Sifil., 1950, 3, n° 3.
- (32) PAOLETTI A. — *L'antigene treponemico nella reazione di Wassermann, studi comparativi*. Acta Med. Ital., 1950, 5, 354.
- (33) PUCCINELLI V.A. et VIVARELLI I. — *Contributo allo studio della sierologica della sifilide congenita*. Giorn. Ital. Derm. e Sifil., 1950, 91, 529.
- (34) GELPERIN A. — *Immunochemical studies of the Reiter spirochete*. Am. J. of Syph., Gon. and Ven. Dis. 1951, 35, 1.
- (35) Mc LEOD et MAGNUSON H.J. — *Développement d'anticorps immobilisants chez des souris après injection de Tréponèmes tués*. J. Ven. Dis. Inform., 1951, 32 (2), 305.
- (36) PISICANE C. et CAMPANELLA P. — *Sulla specificità dell'antigene treponemico e della cardiolipina nella sierologia della sifilide ricerche sul loro valore nel campo della lebra*. Riforma Medica, 1951, 65, 541.
- (37) PUCCINELLI V.A. — *La pluralità degli anticorpi nel siero sifilitico e sua importanza nella pratica clinica*. Atti del XXXVIII° Congresso della S.I.D.E.S. (Catania-Taormina), 2, 5.
- (38) CODECA M. — *Il significato clinicoserologico della presenza dell'anticorpo antitreponemico antiproteico (TL) nella sifilide latente*. Giorn. Ital. Derm. e Sifil., 1952, 93, 510.
- (39) D'ALESSANDRO G. et DARDANONI L. — *L'antigene proteico del Treponema coltivabile di Reiter*. Riv. Ist. Sieroterap. Ital., 1952, 27, 153.
- (40) FUHNER F. — *Ueber den heutigen Stand der Luesserodiagnostik*. Artzl. Woch., 1952, 7, 644.

- (41) GASTINEL P., COLLART P., SAUSSE A., BOREL L. J. — *Le test d'immobilisation de Nelson dans la syphilis expérimentale du Lapin*. Bull. Soc. Fr. de Derm. Syph., 1952, 59 (1), 50.
- (42) PUCCINELLI V.A. — *Pluralité des anticorps dans le sérum syphilitique et pratique clinique*. British J. of Ven. Dis. 1952, 28, 184.
- (43) CHARPY J. et all. — *Le T.P.I. - test de Nelson-Mayer, et les nouveaux aspects immunologiques de la syphilis : III^e colloque de la filiale marseillaise de la Société française de Dermatologie et de Syphiligraphie*. Oct. 1952. Masson, 1953.
- (44) D'ALESSANDRO et DARDANONI. — *Isolation and purification of the protein antigen of the Reiter Treponema*. Am. J. of Syph. Gon. and Ven. Dis. 1953, 37, 137.
- (45) LÉVY G. — *Sero-diagnostic de la syphilis. Des réactions de fixation du complément aux réactions de floculation et au test d'immobilisation du Tréponème*. Encyclopédie Médico-Chirurgicale 3009 A10.
- (46) LÉVY G. — *Réactions d'hémolyse ou de fixation du complément*. Encyclopédie Médico-Chirurgicale, 3009 A20.
- (47) OLIVETTI L. — *Studio clinico e sierologico sul significata della presenza del solo anticorpo antiproteico nel siero del luetico*. Giorn. Ital. Derm. e Sifil., 1953, 94, 217.
- (48) PAUTRIZEL R., SZERSNOVICZ F., GIMENEZ A. — *Comparaison entre les résultats sérologiques obtenus en employant les antigènes cardiolipidiques et les suspensions de Tréponème de culture*. Bull. Soc. Fr. Derm. Syph., 1953, n° 4, 53.
- (49) POZZO G. — *Contributo allo studio della reazioni aspecifiche nella sierologia della sifilide*. Giorn. Ital. Derm. e Sifil., 1953, 94, 173.
- (50) PUCCINELLI V.A. — *Sul valore della presenza dell'anticorpo antiproteico (TL) nel siero del sifilitico latente*. Giorn. Ital. Derm. e Sifil., 1953, 94, 369.
- (51) ALLISON A., DICK A. — *False positive serological reactions in virus pneumonia*. The Lancet, 21 august 1954, p. 364.
- (52) BENAZET F., BROTTES H., THIVOLET J., SOHIER R. — *Etude comparée de la réaction d'immobilisation de Nelson-Mayer et des réactions de fixation du complément effectuées avec les antigènes tréponémiques (souche Reiter) et les antigènes cardiolipidiques*. Ann. Inst. Pasteur, 1954, 86, 674.
- (53) BOUCHER H. — *Aspect actuel des pneumopathies virales chez l'adulte et chez l'adolescent*. Sem. Hôp. Paris, 10 déc. 1954, p. 4358.
- (54) BOUCHER H., JEGO J. — *Essai de classement nosologique précis des pneumopathies aiguës non suppurées*. Sem. Hôp. Paris, 30 déc. 1954, p. 4535.

- (55) BOÛCHER H., LUCAM F., REBOUL J.M. — *Nouvelle contribution à l'étude de l'agglutinine anti-gallus*. Sem. Hôp. Paris, 30 déc. 1954, p. 4541.
- (56) FUHNER F., GAEHTGENS W. — *Ueber ein neues wässeriges Spirochäten-antigen zum serologischen Luesnachweis mittels der Komplementbindungsreaktion (Pallida-Reaktion)*. Ztschr. f. Hyg. u. Infektionskr. 1954, 138, n° 6, 573.
- (57) GALASSO A. — *L'antigeno treponemico nella siero diagnosi della lue*. Giorn. di Batteriol. e Immunolog., 1954, 46, n° 9 et 10, 470.
- (58) PAUTRIZEL R. — *Quelques aspects immunologiques de la syphilis cardiovasculaire*. Sem. Hôp. Paris, 2 avril 1954, p. 1429.
- (59) PUCCINELLI V.A. — *L'analisi quantitativa degli anticorpi diagnostici del siero del sifilitico nella pratica clinica*. Giorn. Ital. Derm. e Sifil., 1954, 95, 11.
- (60) SCHNEIDER R. — *Ueber Zonenreaktion bei der W.A.R.* Arch. f. Derm. u. Syph. Okt. 1954, p. 595.
- (61) SOHIER R., BENAZET F., BROTTES H., THIVOLLET J. — *Les réactions de fixation du complément en présence d'antigènes tréponémiques (Reiter)*. Rev. Lyonnaise de Médecine, 1954, 3, n° 17, p. 749.
- (62) SOHIER R., BENAZET F. — *Essai sur un nouveau système de techniques sérologiques pour l'étude de l'infection syphilitique*. Rev. Lyonnaise Méd., 1954, 3, n° 17, p. 755.
- (63) ZARAFONETIS C.J., KENT J. — *Serologic tests for Syphilis in infectious mononucleosis*. J. of Labor. a. Clin. Med (Saint-Louis), Feb. 1954, 43:2, 253.
- (64) BROTTES H. — *Reactions de fixation du complément utilisant les antigènes tréponémiques (souche Reiter)*. Thèse, Lyon, déc. 1954.
- (65) BRAND G. — *Unspezifisch positive Wa.R. bei Ornithose. Zur Differentialdiagnose des Wa.R. Positiven Lungeninfiltrats*. Deut. Med. Woch., 1955, 80, n° 1, 60.
- (66) DE GRACIANSKY P., LECLERCQ R., SERFATTI M. — *Pian.* Bull. Soc. Fr. Derm. Syph., 1955, n° 1, 12.
- (67) HARDY, BORNAND G., DUREL P. — *La réaction de fixation du complément en présence d'antigène tréponémique (souche Reiter), résultat en comparaison avec le test d'immobilisation*. Bull. Soc. Fr. Derm. Syph., janv.-fév. 1955, p. 55.
- (68) MUTERMILCH S., DELAVILLE M. — *L'emploi d'antigènes tréponémiques (souche Reiter) pour le sérodiagnostic de la syphilis dans les sérums et dans les liquides céphalo-rachidiens*. Ann. Biol. Clin., juil.-sept. 1955, p. 398.

- (69) MIGNE J. — *Etude critique des réactions dites quantitatives utilisant les antigènes cardiolipidiques (en technique de floculation et d'hémolyse)*. Thèse Lyon, 1955.
- (70) PISU I. et MASTROMATTEO L. — *L'antigene proteico solubile (A.T.P.S.) del Treponema di Reiter nella sierodiagnosi della lue*. Riv. Ist. Sieroterap. Ital., 1955, 30, n° 2, 123.
-

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	13
--------------------	----

PREMIERE PARTIE

CHAP. I : Les antigènes tréponémiques	17
I) Le foie de fœtus hérédo-syphilitique	17
II) Orientation délibérée vers les extraits d'organes sains....	18
A. Les extraits d'organes	18
B. Les antigènes cardiolipidiques	19
III) A la recherche d'une spécificité plus grande	20
A. Le Tréponème de Reiter	20
B. Les antigènes tréponémiques	21
IV) L'antigène est un Tréponème pathogène	23
CHAP. II : Les anticorps antitréponémiques	25
I) Pluralité des anticorps antitréponémiques	25
A. Les anticorps diagnostiques	25
B. Les immuns-anticorps	27
II) Evolution des anticorps au cours de la syphilis	27
III) Sensibilité et spécificité des antigènes tréponémiques.	
Leurs limites	30
CHAP. III : Recherches antérieures portant sur les antigènes tréponémiques	33
I) Les antigènes et leur utilisation	33
II) Les résultats	35

DEUXIEME PARTIE

RECHERCHES PERSONNELLES	41
CHAP. I : Le but de ces recherches	41
CHAP. II : Matériel d'étude	43
CHAP. III : Méthodes	45
I) Matériel antigénique	45

II) Techniques	47
A. Techniques dites originales	47
B. Technique Kolmer, fixation à froid	50
C. Technique Kolmer modifiée (fixation à chaud)....	52
III) Sérums	52
CHAP. IV : Résultats	55
I) S.C. et antigènes tréponémiques	55
II) T.I.T., S.C., antigènes tréponémiques	58
A. T.I.T., S.C. P _{gk} , A.T.P.S. _k	58
B. A.T.P.S. _k -A.T.P.S. _o , P _{gk} -P _{go} , P _{go} -A.T.P.S. _o	60
III) Le clavier sérologique proposé	63
CHAP. V : Quelques observations	65
I) Intérêt de l'observation clinique	65
II) Les observations	66
III) Essai d'interprétation	74
IV) Réactions positives en dehors de la syphilis	75
<i>Conclusions</i>	79
BIBLIOGRAPHIE	81
